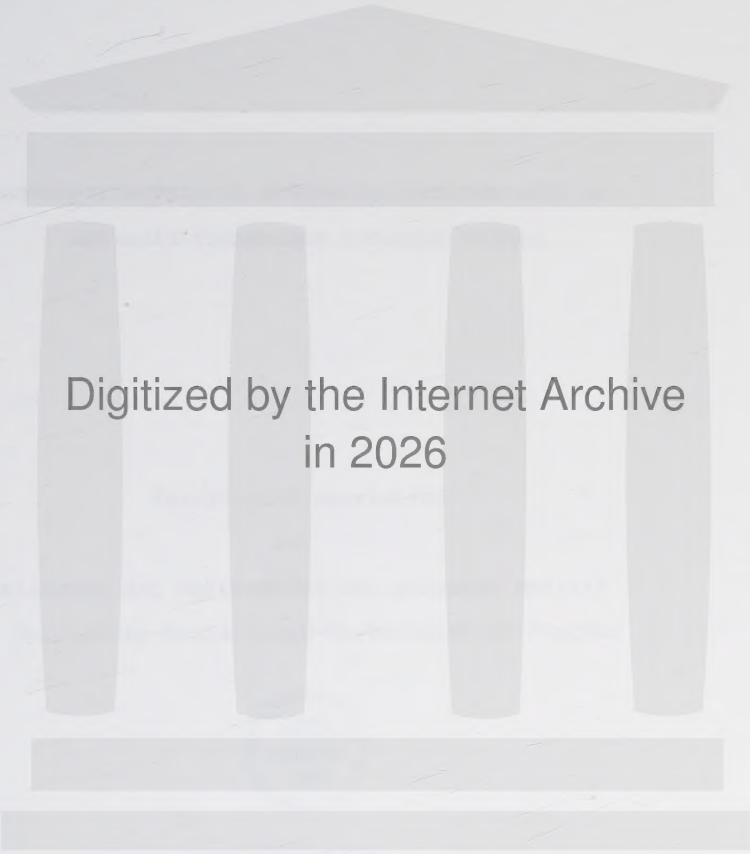


**ABSORPTIOMETRISCHE
MINERALSALZBESTIMMUNGEN AN
EXTREMITÄTENKNOCHEN GESUNDER KINDER**

Manfred Steiger

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0010

AUS DER KINDERCHIRURGISCHEN ABTEILUNG
IN DER
DR. V. HAUNER'SCHEN KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

ABSORPTIOMETRISCHE MINERALSALZBESTIMMUNGEN AN
EXTREMITÄTENKNOCHEN GESUNDER KINDER

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Manfred Steiger
aus
Ebersberg

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Mitberichterstatter: PD Dr. J. Engert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.1977



Meinen Eltern in Dankbarkeit



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	
Problematik und Zielsetzung der Arbeit	1
B Skelettsystem	2
Aufbau und Entwicklung	
1. Anatomie des Knochens	2
1.1 Makroskopischer Aufbau	2
1.1.1 Formen des Knochens	2
1.1.2 Weichteile des Knochens	3
1.2 Mikroskopischer Aufbau	5
1.2.1 Chemische Struktur	5
1.2.2 Architektur	5
1.2.3 Knochengewebe	6
1.2.3.1 Geflechtartiger Knochen	7
1.2.3.2 Lamellenknochen	8
1.3 Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel	11
1.3.1 Primäre, endesmale oder direkte Verknöcherung	11
1.3.2 Indirekte oder Ersatzknochenbildung	12
1.3.3 Arterielle Versorgung	14
1.3.4 Venöse Versorgung	14
1.3.5 Innervation des Periosts	16
2. Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels	17
2.1 Mineralaufnahme und -transport in den Darm	17
2.2 Mineralausscheidung durch die Nieren	17
2.3 Hormonelle Steuerung des Mineralhaushaltes und des Knochenwachstums. Calcium-Homöostase	18
2.4 Aufgaben und Funktion des Knochens und des Calciums im Skelett	20
2.5 Osteoporose	21
2.5.1 Definition der Osteoporose	21
2.5.2 Diagnostische Merkmale	22
2.5.3 Formen der Osteoporose	22

	Seite
2.5.3.1 Physiologische Osteoporose (Alters-Osteoporose)	23
2.5.3.2 Immobilisationsosteoporose	24
2.5.4 Therapie der Osteoporose	25
C Methoden zur Untersuchung generalisierter und lokalisierter osteoporotischer Skelettveränderungen	26
1. Röntgen-Diagnostik	26
2. Gamma-Strahlen-Absorption	26
2.1 Grundlagen und Meßprinzip	26
2.2 Strahlenquellen	27
2.3 Einfluß von Weichteilgewebe, Fettgewebe im Markraum und Subcutan-Fett auf die Meßergebnisse	29
2.4 Einfluß von Schwermetallen auf die Messung	30
2.5 Einfluß von radioaktiven Materialien auf die Messung	30
2.6 Strahlenbelastung	30
2.7 Reproduzierbarkeit	33
2.8 Meßvorrichtung	34
2.9 Lokalisation der Messung	37
2.10 Meßpunkte	39
2.11 Mineralgehalt des kompakten und des spongiösen Knochens	42
2.12 Einfluß von Immobilisation, Aktivität, Alter und Geschlecht auf den Mineralge- halt	43
D Eigene Untersuchungen	45
1. Patientengut	45
2. Ergebnisse	45
2.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt während der ersten 15 Lebensjahre bei gesunden Jungen und Mädchen (Mittelwert mit Standardabweichung)	45

	Seite
2.1.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der unteren Extremität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	50
2.1.2 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der oberen Extremität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	51
2.2 Prozentualer Anstieg des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes in einem Jahr	54
2.3 Prozentualer Zuwachs des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes	59
2.4 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der dominierenden und der kontralateralen Extremität (Seitenvergleich)	60
2.5 Hydroxyl-Apatit-Gehalt an der oberen Extremität zwischen dem 15. und dem 28. Lebensjahr	61
2.6 Knochenweite in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	64
2.7 Merkmalszusammenhänge und Merkmalsänderungen	71
2.7.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Knochenweite	73
2.7.2 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Körpergewicht	73
2.7.3 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Körpergröße	73
2.7.4 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang	80
2.7.5 Knochenweite in Abhängigkeit vom Alter	80
2.7.6 Knochenweite in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang	85
2.7.7 Extremitäten-Umfang in Abhängigkeit vom Alter	85
2.8 Hydroxyl-Apatit-Gehalt kindlicher Patienten bei Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese	90
3. Diskussion	95
4. Zusammenfassung	112
5. Literaturverzeichnis	114

A EINLEITUNG

Problematik und Zielsetzung der Arbeit

Für die Diagnostik und Therapie von Mineralstoffwechselstörungen sind Messungen des Knochenmineralgehaltes oft wertvoll und z.T. unerlässlich. Die bisher gebräuchlichste Methode, die Röntgenuntersuchung, wurde nach Einführung absorptiometrischer Verfahren in ihrer Bedeutung eingeschränkt, da sie im Vergleich zu dieser neuen Technik erst dann eine Demineralisation anzeigt, wenn sie mindestens 30 % überschritten hat (SMITH und JOHNSTON 1962, CAMERON und SORENSON 1970).

Die quantitative Bestimmung des Knochenmineralgehaltes sowohl mit den herkömmlichen Methoden wie auch mit den neuen Techniken durch Strahlenabsorption liefert keine Differentialdiagnose von Knochenkrankheiten, sie kann aber im Rahmen einer vollständigen klinischen Untersuchung die Diagnostik vieler Stoffwechselkrankheiten erleichtern und Knochenan- und abbauvorgänge quantitativ erfassen.

Mit Hilfe eines Knochenmineralanalysators (-densitometers) auf der Basis der Gamma-Strahlen-Absorption ist durch eine hohe Genauigkeit die Früherkennung und die Verlaufsbeobachtung kalzipenischer Erkrankungen ermöglicht worden. Diese Früherkennung ist wichtig, um z.B. eine Osteoporose durch geeignete Behandlungsverfahren zu verzögern.

Voraussetzung für die Erfassung geringer Unterschiede in der Mineralsalzkonzentration ist ein Verfahren mit großer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit. Diese Anforderungen erfüllt die Methode der Gamma-Strahlen-Absorptiometrie. Um die quantitativen Unterschiede kalzipenischer Veränderungen einordnen zu können, werden Vergleichswerte benötigt, die es ermöglichen, den Grad der Demineralisation in physiologische und pathologische Bereiche einzuordnen.

Ziel unserer Untersuchungen war es daher, mit der Gamma-Strahlendensitometrie den physiologischen Mineralsalzgehalt im kindlichen Skelett zu erfassen und Demineralisationen frühzeitig zu erkennen.

B SKELETTSYSTEM

Aufbau und Entwicklung

1 Anatomie des Knochens

1.1 Makroskopischer Aufbau

1.1.1 Formen der Knochen

Bedingt durch das unterschiedliche Beanspruchungsmuster und die verschiedenen Funktionen finden wir verschiedene Formen der einzelnen Knochen. Man unterscheidet:

- a) Lange oder kurze Röhrenknochen, die hauptsächlich die oberen und unteren Gliedmaße bilden; sie setzen sich aus dem Mittelstück, auch als Körper oder Schaft (Diaphyse) bezeichnet, und zwei, zumeist etwas kolbig aufgetriebenen Endstücken (Epiphysen) zusammen. In ihrer Säulenform stellen sie typische Stützknochen dar; die Tibia hat zusammen mit dem Femur die gesamte Körperlast zu übernehmen und auf die Sprunggelenke zu übertragen: im Gegensatz zu den anderen Stützknochen weist die Tibia in der Metaphyse beim Erwachsenen aber einen dreieckigen, beim Kind einen runden Querschnitt auf.
- b) Platte und breite Knochen, zu denen man u.a. das Schulterblatt, das Hüftbein sowie den größten Teil des Schädelknochens zählt. Diese Knochen haben die Aufgabe, größere Hohlräume abzuschließen, um darin gelegene empfindliche Organe zu schützen. Wegen dieser Funktion werden sie häufig als Schutzknochen bezeichnet. Als weitere wichtige Aufgabe bieten sie den kräftigen Muskeln breite Ansatzflächen.
- c) Kurze Knochen, die man vor allem in Form von Hand- und Fußwurzelknochen antrifft.
- d) Unregelmäßig gestaltete Knochen, die überall dort auftreten, wo alle drei Hauptaufgaben des Skeletts: Stütz-, Schutz- und Bewegungsleistungen zu verrichten sind, wie man es zum Beispiel an den Wirbeln beobachten kann.

Die Funktion übt auf die Struktur des Knocheninneren und damit auch auf seine äußere Gestalt einen entscheidenden Einfluß aus. So entstehen unter dem ständigen Muskelzug mehr oder weniger kräftige Knochenfortsätze bzw. -vorsprünge. Pulsierende Gefäße sind in der Lage, mit der Zeit Usuren im Knochen hervorzurufen. An der inneren Schädeldecke kann man sogar feine Eindrücke erkennen, die die einzelnen Gehirnwindungen hinterlassen haben.

Am Knochengerüst prägen sich auch gewisse Geschlechtsunterschiede aus: die männlichen Knochen sind größer, stabiler und infolge der allgemein kräftigeren Muskulatur besser modelliert, als man es beim weiblichen Geschlecht wahrnehmen kann; besonders deutlich tritt der Geschlechtsunterschied in der Beckenform auf (WALDEYER 1969, TITTEL 1974).

1.1.2 Weichteile des Knochens (Periost = Knochenhaut)

Am lebenden Knochen erkennt man neben der Hartsubstanz die sog. Knochenweichteile, zu denen die Knochenhaut (Periost), der die freien Gelenkflächen überziehende hyaline Knorpel sowie das Knochenmark gehören. Sie sorgen dafür, daß die einzelnen Knochen im lebenden Organismus sich zu einem einheitlichen Ganzen zusammenfinden.

Äußerlich wird der Knochen - mit Ausnahme der überknorpelten Gelenkflächen - allseitig von einer sehr feinen, an Blut- und Lymphgefäßen sowie sensiblen Nervenfasern reichen Haut, der Knochenhaut, umschlossen. Sie setzt sich aus zwei Schichten zusammen, einer äußeren, faserigen und einer inneren, zellreicheren, die vor allem knochenbildende Zellen enthält, die zwar bei dem in seinem Wachstum abgeschlossenen Knochen im Zustand der Ruhe verharren, aber unter gewissen Bedingungen, wie beispielsweise kurz nach Knochenbrüchen, sehr rasch ihre frühere Tätigkeit wieder aufnehmen und neue Knochen bilden.

Das Periost gewährt dem unter ihm liegenden Knochen nicht nur Schutz, sondern sorgt im Falle einer stärkeren Beschädigung des Knochens für eine schnelle Wiederherstellung. Zusätzlich stellt

das Periost auch z.T. die Ernährungsbasis für den Knochen dar. Zarte Blutgefäße und vom periostalen Nervenplexus ausgehende Nervenfasern suchen von der Knochenhaut ihren Weg durch größere, für unsere Augen noch gut wahrnehmbare Knochenkanäle, die sog. VOLKMANN'schen Kanäle, in das Innere des Knochens.

Die Gelenkflächen werden von dem bläulich-weißen, durchscheinenden, glatten und mit dem Messer leicht schneidbaren hyalinen Knorpel überzogen, der sich durch eine besonders hohe Druck- und Scherfestigkeit sowie Elastizität auszeichnet. Dieser Knorpelüberzug gewährleistet ein reibungsloses Gleiten der Gelenkflächen aufeinander.

Die Ernährung des an sich gefäßlosen hyalinen Knorpels erfolgt im Bereich der Gelenke von dem unter ihm liegenden Knochen durch Diffusion; an anderen Stellen ist der Knorpel von einer zarten, blutgefäß- und nervenreichen Haut (Perichondrium) umgeben, welches die Versorgung des Knorpelgewebes übernimmt, es zum Wachstum anregt bzw. ihm die erforderlichen Nährsubstanzen durch Diffusion zuleitet.

Die Hohlräume des Knochens werden vom sog. Knochenmark ausgefüllt. Man unterscheidet ein rotes Knochenmark von einem gelben und gelatinösen. Dem roten Knochenmark kommt eine ganz besondere Aufgabe zu, da ihm die Bildung der roten Blutkörperchen und der Granulozyten obliegt. Es ist in erster Linie in den kleinen, unzähligen, durch die Knochenbälkchen gebildeten Hohlräumen anzutreffen. Das gelbe Knochenmark besteht im wesentlichen aus Fettgewebe (daher auch Fettmark genannt) und füllt vor allem die Markhöhlen der Röhrenknochen aus; es kann sich unter besonderen Umständen, z.B. im Anschluß an große Blutverluste, in rotes, blutbildendes Knochenmark umwandeln. Das gelatinöse Knochenmark trifft man ausschließlich bei alten Menschen an, wobei das Fettgewebe im Bereich der Markhöhle durch eine eiweißhaltige, zähe Masse ersetzt worden ist. Das rote Knochenmark wird wie jedes Gewebe durch einmündende Arterien, aber darüber hinaus auch noch durch Venen der Knochenkompakta versorgt (BARGMANN 1964, WALDEYER 1969, TITTEL 1974).

1.2 Mikroskopischer Aufbau

1.2.1 Chemische Struktur

Der Knochen stellt ein festes, jedoch weitgehend elastisches Gewebe dar, das aus anorganischen und organischen Bestandteilen besteht. Die anorganischen Bestandteile sind für den Härtegrad des Knochens verantwortlich, die organischen für die Elastizität.

Die kompakte Knochensubstanz des Menschen besteht zu etwa 27 % aus organischer Substanz, dem Knochenknorpel (Ossein) und zu etwa 52 % aus anorganischem Material, der Knochenerde, die vor allem Calcium-Phosphat, Calcium-Carbonat, Magnesium-Phosphat, Calcium-Fluorid und Calcium-Chlorid enthält; dazu kommen noch etwa 21 % Wasser. Beim alternden Menschen reduziert sich kontinuierlich der Anteil der organischen Substanz, der Knochen verliert seine Elastizität und seine Härte, er wird porös und es resultiert eine erhöhte Bruchgefahr (SIEGLBAUER 1935).

1.2.2 Architektur

Der Knochen ist imstande, mit einem Minimum an Material ein Maximum an Leistung zu erzielen. An stärker beanspruchten Stellen wird Material an-, an nicht beanspruchten Stellen abgebaut. Diese Anordnung kann besonders gut am proximalen Ende des Oberschenkelknochens beobachtet werden. Die Spongiosabälkchen sind nicht regellos angeordnet, sie entsprechen vielmehr den bei der Beanspruchung auftretenden Spannungslinien (Trajektorien). Diese Knochenbälkchenarchitektur spiegelt die mechanische Beanspruchung wieder, der die Knochen während des Lebens ausgesetzt sind. Die Anpassungsfähigkeit der Knochenbälkchen kann vor allem bei nicht achsengerecht verheilten Knochenbrüchen beobachtet werden, wo sich innerhalb weniger Monate die Druck- und Zuglinien - den neuen Bedingungen Rechnung tragend - umbauen. Der alte Knochen verfällt der Resorption, so daß neuer Knochen wie in der Embryonalzeit entstehen kann (WOLFF 1870, ROUX 1881, PAUWELS 1954). Verantwortlich für diesen Umbau sind die Osteoklasten, Osteoblasten

und Osteozyten in der Spongiosa. Deshalb wird die Spongiosa auch zu Recht als "Knochenfunktionalis" bezeichnet.



Abb. 1:

Frontalschnitt durch einen Ober- und Unterschenkel sowie durch ein Fußskelett. Die Trajektorien bleiben nicht auf einen Knochen beschränkt, sondern setzen sich, über die gelenkigen Verbindungen hinweg, in den angrenzenden Knochen fort (aus: TITTEL: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen, 1974)

Umbaufähig ist zwar auch die Kompakta, jedoch verläuft hier die Anpassung sehr viel langsamer. Wesentlich für die Funktion der Spongiosa ist die Tatsache, daß die Trajektorien nicht auf einen Knochen beschränkt bleiben, sondern sich über die gelenkige Verbindung hinweg in den angrenzenden Knochen fortsetzen (TITTEL 1974).

1.2.3 Knochengewebe

Auf einem Schnitt durch den Knochen ist zwischen einem kompakten Anteil (Kompakta) und einem schwammartigen Anteil (Spongiosa) zu unterscheiden. Der kompakte Knochen ist in der Diaphyse der Röhrenknochen und an den Oberflächen der platten und kurzen Knochen zu finden. Der spongiöse Knochen findet sich im Inneren der kurzen und platten Knochen sowie in den Wachstumsfugen und in der Metaphyse der Röhrenknochen. In den Maschen des spongiösen Knochens befindet sich das blutbildende rote Knochenmark (WALDEYER 1969).

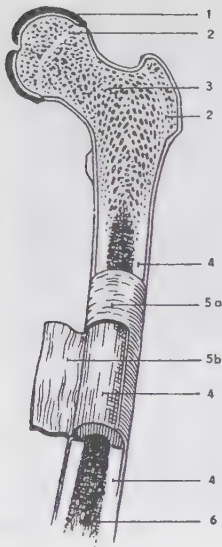


Abb. 2:

Bestandteile eines lebenden Knochens (anhand eines zum grossen Teil frontal aufgeschnittenen Oberschenkelknochens).

1 = hyaliner Gelenknorpel

2 = Epiphysenfuge

3 = Spongiosasubstanz

4 = kompakte Knochenrinde

5a = Periost

5b = Periost, abgelöst und zurückgeschlagen

6 = Markhöhle

(aus: TITTEL: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen, 1974)

Die Knochenzellen oder Osteozyten sind abgeplattete, ovoide Zellen, die in sternförmigen Höhlen der Grundsubstanz, den Knochenhöhlen, liegen. Ihre zahlreichen Fortsätze verlaufen nach allen Seiten, vorwiegend radiär, in den Knochenkanälchen. Knochenhöhlen und -kanälchen sind von einer feinen modifizierten Grundsubstanz, der ROUGET-NEUMANN-Grenzscheide ausgekleidet. Dieses feine Hohlraumssystem spielt für den Stoffaustausch im Knochen eine große Rolle. Die Osteozyten bilden nach SCHAFFER (1893) und SCHARF (1960) kein Syncytium.

Nach der Art der Anordnung der Fibrillen unterscheidet man den grobfaserigen oder geflechtartigen und den feinfaserigen oder Lamellenknochen.

1.2.3.1 Geflechtartiger Knochen

Während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung - nach SIEGLBAUER etwa bis zum 4. Lebensjahr - befindet sich im Skelett

überall ein phylo- und ontogenetisch älterer, geflechtartiger, feinsträhniger Knochen, der sich zwar durch hohe Druck- und Zugfestigkeit auszeichnet, dem aber die entsprechend große statische Biegefestigkeit fehlt. Er wird deshalb nach und nach (mit Ausnahme der Labyrinth-Kapsel der Schädelnähte sowie der meisten Muskel- und Bänderansätze) durch Osteoklasten abgebaut und durch den phylo- und ontogenetisch jüngeren, hochwertigen schalenförmigen oder lamellären Knochen ersetzt, wobei der Aufbau von Geflechtknochen und der Aufbau von Schalenknochen zumeist zur gleichen Zeit am gleichen Ort abläuft (BARGMANN 1964).

1.2.3.2 Lamellen-Knochen

Die von einem Mantel anorganischer Substanzen umgebenen Kollagenfasern ordnen sich in konzentrisch geschichteten Lamellen um feinste Kanäle, die sog. HAVER'schen Kanäle, an. In diesen Kanälen verlaufen die Blutgefäße und Nerven zur Versorgung des Knochens. Schichten von Grundsubstanz (Lamellen) wechseln mit Lagen von Knochenzellen ab. Die um einen Gefäßkanal geordneten konzentrischen Lamellen werden als HAVERS'sches System oder OSTEON bezeichnet. Der äußeren oder inneren Oberfläche eines Knochens parallel verlaufen die äußeren oder inneren General- oder Grundlamellen. Die Zwischenräume zwischen dem HAVERS'schen Lamellensystem sind mit sog. Schaltlamellen ausgefüllt (Abb. 3).

Die Lamellen bestehen aus kollagenen Fibrillen, die durch Kittsubstanz zusammengehalten werden. Die Fibrillen einer Lamelle sind gleichgerichtet, sie haben einen aufsteigenden, spiraligen Verlauf. Die Fibrillen benachbarter Lamellen überkreuzen sich in verschiedenen großen Winkeln, d.h., die jeweils benachbarten Lamellen kehren ihre Schraubenrichtung um. Dadurch wird eine besondere Versteifung des Materials erreicht, der Knochen erhält eine relativ hohe Biege- und Drehfestigkeit.

Die Kollagenfibrillen verlaufen schon im unbelasteten Knochen gedehnt, sie sind vorgespannt. Diese Vorspannung und ein Mantel von tafelförmigen Hydroxyl-Apatit-Kristallen auf der Fibrille ermöglichen die Aufnahme von Druckspannungen und sichern die Knochenfestigkeit (KNESE 1956).

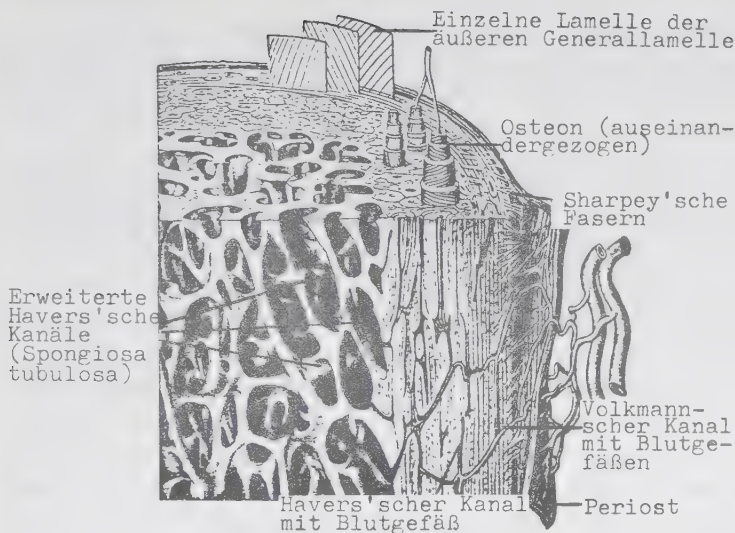


Abb. 3:

Schema vom Aufbau des Knochens (nach BENNINGHOFF). Drei Osteone und drei äußere Generallamellen sind hochgezogen dargestellt, um den Steigungswinkel der Fibrillen in benachbarten Lamellen zu zeigen. Vom Periost aus ziehen SHARPEY'sche Fasern und Blutgefäße in den Knochen. Die Räume der Spongiosa sind zum Teil als stark erweiterte HAVERS'sche Kanäle dargestellt (aus: WALDEYER: Anatomie des Menschen, 1969).

Zwischen den Lamellen liegen die abgeplatteten Knochenzellen. Sie senden ihre Ausläufer durch die Lamellen zu benachbarten Zell-Lagen.

Die äußerste Lamelle eines Osteons ist durch eine stärker lichtbrechende, wahrscheinlich fibrillenfreie Resorptionslinie gegen die Umgebung abgegrenzt. Die Schalllamellen zwischen den HAVERS'schen Lamellensystemen sind als Bruchstücke früherer Lamellensysteme aufzufassen. Ändert sich die Belastung des Knochens, so werden die Osteone, die der Ausdruck der mechanischen Beanspruchung sind, umgebaut. Um Platz für neue Osteone zu schaffen, werden die alten teilweise durch Osteoklasten abgebaut.

Die HAVERS'schen Kanäle stehen miteinander und mit den perforierenden VOLKMANN'schen Kanälen in Verbindung (Abb. 3). Diese VOLKMANN'schen Kanäle dringen von der äußeren Oberfläche oder auch vom Knochenmark aus in den Knochen ein, durchbohren die Lamellensysteme und bilden um sich keine eigenen Lamellen.

Übergänge zwischen VOLKMANN'schen Kanälen und den HAVERS'schen Kanälen werden beobachtet. Die Räume des spongiösen Knochens können als erweiterte HAVERS'sche Kanäle betrachtet werden. Der lamelläre Bau hat zweifellos für die Ernährung des Knochens eine große Bedeutung. So konnte VOSS 1955 nachweisen, daß die maximale Diffusionsstrecke in der Spongiosa $22\text{ }\mu$ und in der Kompakta $300\text{ }\mu$ beträgt, so daß die kritische Dicke einer Knochenlamelle - da die Diffusion immer von beiden Seiten erfolgt - bei 400 bis $600\text{ }\mu$ liegt. Das bedeutet, daß in diesen Abständen Blutgefäße eingebaut sein müssen, eine Forderung, der das parallel angeordnete HAVERS'sche System in idealer Weise Rechnung trägt (Abb. 4) (SOBOTTA-BECHER 1962, BENNINGHOFF 1954, TITTEL 1974).

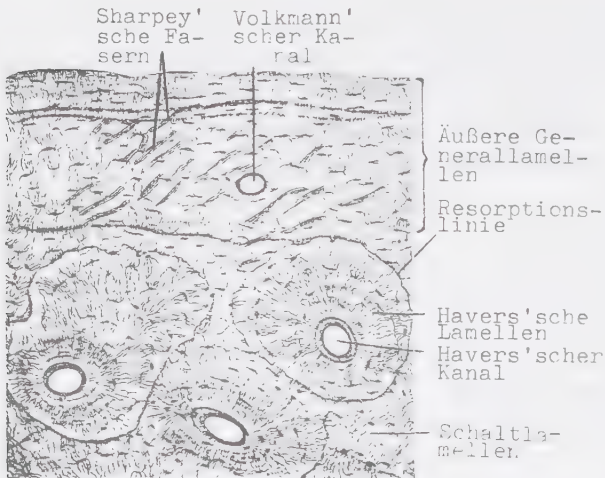


Abb. 4:

Querschnitt durch die Kompakta eines Röhrenknochens. Vergr. 150-fach.
(aus: WALDEYER: Anatomie des Menschen, 1969).

1.3 Entwicklung, Wachstum und Stoffwechsel

Den Ausgangspunkt für die Entwicklung des Knochens stellt das embryonale Bindegewebe (Mesenchym) dar, von dem aus grundsätzlich zwei Wege beschritten werden können:

- a) der unmittelbare, bindegewebige (desmale) Weg. Es entsteht der sog. Bindegewebs- oder Deckknochen (wie Schlüsselbein, Knochen des Schädeldaches und des Gesichts) oder
- b) der mittelbare, knorpelige (chondrale) Weg, bei dem zunächst ein Knorpelmodell gebildet wird, das schrittweise durch Knorpelgewebe ersetzt bzw. verdrängt wird; es entstehen Ersatzknochen.

Die meisten Knochen unseres Skeletts erfahren - mit Ausnahme der oben genannten - ihre Entwicklung auf dem mittelbaren Weg, also über die Bildung von Ersatzknochen.

1.3.1 Primäre, endemale oder direkte Verknöcherung

Durch die direkte Verknöcherung entstehen die Deckknochen oder Belegknochen. Sie beginnt mit einer regen Zellvermehrung und Vaskularisation im Mesenchym. Die Osteoblasten bilden Osteoid, aus dem durch Mineralisation der harte Knochen wird. An diese ersten Knochenbälkchen legen sich durch Apposition neue an. Der Knochen wächst durch ständige Umwandlung des Bindegewebes in Bindegewebsknochen so lange radiär, bis er die Nahtstellen erreicht. Erst wenn das umwandlungsfähige Bindegewebe an den Nähten verbraucht ist, kommt es zur knöchernen Vereinigung benachbarter Knochen. Vorzeitige Nahtsynostose führt zu abnorm kleiner Schädelkapsel, zur Mikrozephalie. Da mit dem Schädelwachstum die Schädelhöhle größer werden soll, muß ständig an der Innenfläche Knochen durch Osteoklasten abgebaut und an der äußeren Oberfläche durch Osteoblasten angebaut werden.

Der Bindegewebsknochen ist zunächst ein Faserknochen, in dem sich die Fibrillenbündel durchflechten. Schon beim Kind wird er durch den funktionstüchtigeren Lamellenknochen ersetzt.

1.3.2 Indirekte oder Ersatzknochenbildung

Bei der Ersatzknochenbildung werden knorpelig vorgebildete Skeletteile, die in ihrer Form dem späteren Knochen entsprechen, durch Knochen ersetzt. Der Knorpel wird dabei nicht direkt in Knochen umgewandelt, sondern zunächst zerstört. An seine Stelle tritt der Knochen. Dieser Ersatz des Knorpels kann von innen her (enchondrale) und von außen her (perichondrale Ossifikation) erfolgen. Bei den kurzen Knochen tritt gewöhnlich zuerst die enchondrale, bei den langen Knochen (Röhrenknochen) die perichondrale, dann erst die enchondrale Verknöcherung auf. Die perichondrale Verknöcherung beginnt in der Diaphyse. Die zellreiche Kambiumschicht der Knorpelhaut (Perichondrium) liefert die Osteoblasten, die das Bindegewebe des Perichondriums ähnlich wie bei der desmalen Verknöcherung in geflechtartigen Knochen umwandeln. Es entsteht dadurch auf dem Schaft der Diaphyse des knorpeligen Skelettstückes eine Knochenmanschette, die ihm eine größere Festigkeit verleiht (Abb. 5). Die enchondrale Verknöcherung beginnt mit charakteristischen Veränderungen im Knorpel. Die Knorpelzellen vermehren sich, ordnen sich in Reihen an (Säulenknorpel) und quellen auf (Blasenknorpel). Die Knorpelgrundsubstanz verkalkt. In den so veränderten Knorpel dringen durch die perichondrale Knochenmanschette Knospen der zell- und blutgefäßreichen Kambiumschicht des Perichondriums ein und zerstören zum Teil die verkalkte Knorpelgrundsubstanz. Die dadurch freigewordenen Knorpelzellen gehen zugrunde. So entsteht der primäre Markraum. Die miteingedrungenen Bindegewebszellen differenzieren sich zum primären Knochenmark und zu Osteoblasten. Diese lagern auf den erhalten gebliebenen Resten der verkalkten Knorpelgrundsubstanz den enchondralen Knochen ab (Abb. 6). Die Zerstörung verkalkten Knorpels und die Bildung enchondralen Knochens schreitet von der Diaphyse gegen die Enden der Epiphyse vor. Die Epiphysen bleiben zunächst knorpelig. Sie bilden durch Vermehrung der Zellen und durch Anlagerung vom Perichondrium aus stets neuen Knorpel. In dem Maße, wie dieser gegen die Diaphyse wächst, wird er vom Markraum her zerstört, und durch enchondralen Knochen ersetzt. So erfolgt das Längenwachstum des Röhrenknochens. Schließlich wachsen auch in die Epiphysen vom Perichondrium aus Gefäße ein. Im Zentrum der Epiphysen erfolgen

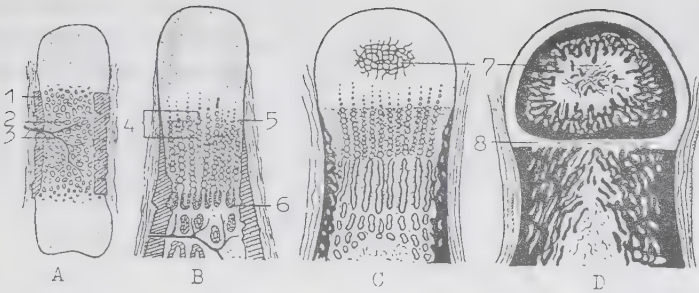


Abb. 5:

Schema von der Entwicklung des Ersatzknochens.

A = Ausbildung einer perichondralen Knochenmanschette (1), Auftreibung der Knorpelzellen (2) und Einwanderung eines Gefäßsprosses (3).

B = Vergrößerung der zu Säulen angeordneten Knorpelzellen (= Reihen- oder Säulenknorpel, 4), Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz (= Verkalkungszone, 5), Herauslösen der absterbenden Knorpelzellen und Anlagerung von Knochen um die Spangen der Knorpelgrundsubstanz (6).

C = Verknöcherungsbeginn der Epiphyse (7)

D = Ausprägung der Epiphysenfuge (8) (aus TITTEL: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen, 1974).

dieselben Knorpelveränderungen wie vorher in der Diaphyse. Es folgt die Auflösung des Knorpels und die Bildung von enchondralem Knochen (Knochenkern der Epiphyse). Der Verknöcherungsvorgang schreitet radiär gegen die Peripherie fort. Es bleibt schließlich nur eine schmale Knorpelzone an den Enden als Gelenkknorpel und gegen die Diaphyse hin als Epiphysenfuge erhalten. In ihr erfolgt durch interstitielles Wachstum eine rege Knorpelbildung. Der neu gebildete Knorpel wird wieder durch enchondralen Knochen ersetzt. Ist mit dem Abschluß des Wachstums die definitive Länge des Knochens erreicht, verschwindet die Epiphysenfuge; die Epiphyse verbindet sich knöchern mit der Diaphyse. Gleichzeitig mit dem Längenwachstum erfolgt das Dickenwachstum durch Anlagerung neuer, perichondraler Schichten von außen und Resorption vorher gebildeten

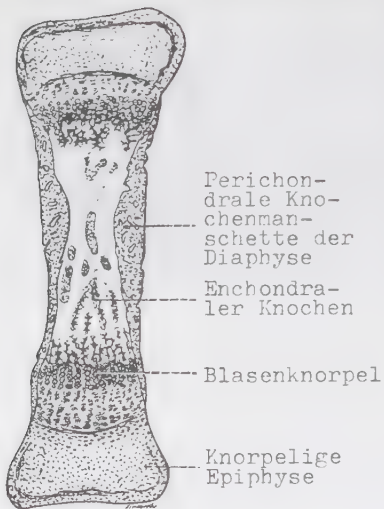


Abb. 6:

Längsschnitt durch einen kleinen Röhrenknochen mit perichondraler Knochenmanschette und enchondraler Verknöcherung. Der primäre Markraum ist weiß.

(aus: WALDEYER: Anatomie des Menschen, 1969).

Knochens von innen her. Der Markraum wird ständig vergrößert. Der zuerst gebildete Knochen wird vollständig abgebaut. Somit muß der Knochen des Erwachsenen nur aus perichondralem Knochen bestehen. Bei einer Änderung der Beanspruchung, z.B. nach einem Knochenbruch, erfolgt ein Umbau des Knochens. Es werden neue Lamellensysteme gebildet, nachdem alte abgebaut worden sind. Dieser Knochen ist durch hellere, fibrillenfreie Resorptionslinien gegen die alten abgegrenzt. Nach dem Abschluß des Wachstums nimmt der Zellreichtum der inneren Schicht (Kambiumschicht) des Periosts ab. Durch den Reiz eines Knochenbruchs vermehren sich die Zellen wieder und sondern als Osteoblasten den Kallus ab, der die Bruchstellen wieder vereinigt (TITTEL 1956, WALDEYER 1969).

1.3.3 Arterielle und

1.3.4 Venöse Versorgung

Die Ernährung der Knochensubstanz erfolgt zu 1/7 vom Periost, und zwar von der äußeren, faserreichen Schicht, dem Stratum fibroelasticum, und einer blutgefäßreichen inneren Schicht, der Kambium-

schicht, zu 6/7 durch Diffusion vom Knochenmark aus.

Die größeren Gefäße liegen im Stratum fibroelasticum, die feineren Verzweigungen in der Kambiumschicht. Die Blutgefäße stehen mit den Gefäßen der VOLKMANN'schen Kanäle in Verbindung, diese wiederum mit den HAVERS'schen Kanälen.

Die Ernährung des Knochenmarks erfolgt über das Knochenmarkspfortadersystem. Die zuführenden Arteriae nutritiae treten in den Foramina nutritiae durch die Knochenrinde hindurch. In der Knochenrinde, der kompakten Knochensubstanz, verläuft ein Seitenast der A.nutritia; der Hauptast zieht in die Markhöhle. Nach Aufspaltung des arteriellen Kapillarschenkels sammelt sich das Blut aus der Knochenrinde in Venen, die nur zum geringeren Teil direkt in das abführende Blutgefäß, die Vena nutritia, zum überwiegenden Teil jedoch als Knochenmarkspfortadern in die Marksinusoide einmünden. Dort erfolgt die Mischung mit dem Venenblut. Aus den Sinusoiden fließt das venöse Blut über die Markvene in die V.nutritia (Abb. 7) (TITTEL 1956, WALDEYER 1969).

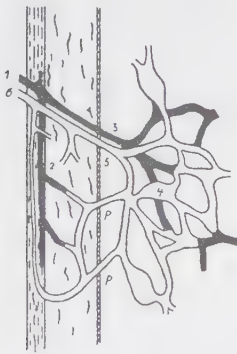


Abb. 7:

Knochenmarkspfortadersystem.

- 1 = A.nutritia
- 2 = Rindenast der A.nutritia
- 3 = Hauptast der A.nutritia
- 4 = Marksinusoide
- 5 = Markvene
- 6 = V.nutritia

(aus: TITTEL: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen, 1974)

1.3.5 Innervation des Periost

Das Periost weist eine ausgezeichnete Nervenversorgung auf. Die sensiblen Nervenfasern, die in den zur Skelettmuskulatur ziehenden motorischen Nerven mitlaufen, bilden unter verzweigtem Faser-
austausch ein dichtes Nerven-geflecht, das die Schmerzhaftigkeit des Periosts nach Stoß oder Schlag und nach Überlastungsschäden bedingt. Durch die VOLKMANN'schen Kanäle ziehen die Nervenfasern in das Innere des Knochens (TITTEL 1956, SOBOTTA-BECHER 1962, WALDEYER 1969).

2. Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

2.1 Mineralaufnahme und Transport

Calcium-Phosphat, Calcium-Carbonat, Magnesium-Phosphat, Calcium-Fluorid und Calcium-Chlorid sind die anorganischen Bestandteile des Knochens (= 52 % der Knochensubstanz). Calcium und Magnesium werden im oberen Jejunum und im Duodenum resorbiert (HAAS 1966). Unter dem Einfluß von Vitamin D wird ein Trägerprotein synthetisiert, das den aktiven Transport entgegen dem chemischen und elektrischen Gradienten und den Einbau der Calcium-Salze in die organische Matrix des Knochens ermöglicht. Bei hohen Konzentrationen in der Nahrung tritt die passive Diffusion des Calcium dazu. Für die Aufnahme müssen die Salze dissoziiert sein, dazu benötigt z.B. das Calcium-Carbonat die Magensäure. Neben seiner Absorptionsfunktion hat der Darm eine Exkretionsfunktion, wobei sich das Calcium aus dem Stuhl aus einer nicht aufgenommenen und einer in den Dickdarm wieder ausgeschiedenen Fraktion zusammensetzt. Da die renale Ausscheidung des Calcium nur in bestimmten Grenzen variiert werden kann, erfolgt der Ausgleich der Calcium-Bilanz auch über den Darm, sodaß das fäkale Calcium großen Schwankungen unterworfen ist. Dabei spielt die Regulation der Calcium-Absorption die Hauptrolle, während die Calcium-Sekretion in den Darm sehr konstant gehalten wird (HAAS 1966).

2.2 Mineralausscheidung durch die Nieren

Über den Mechanismus der Calcium- und Magnesium-Ausscheidung durch die Nieren ist noch sehr wenig bekannt. Man nimmt an, daß 95 - 99 % der Ionen auf einem gemeinsamen Transportweg, wie er für den Darm bekannt ist, im Tubulus rückresorbiert werden (HAAS 1966).

2.3 Hormonelle Steuerung des Mineralhaushaltes und des Knochenwachstums. Calcium-Homöostase

Der Calcium-Gehalt der Extrazellulär-Flüssigkeit (EZF) wird so fein reguliert, daß man von einer biologischen Konstante spricht. Das normale Serum-Calcium beträgt 9,0 bis 10,5 mg/100 ml (= 4,5 - 5,25 mVal). Davon sind 40 % an Eiweiß und 5 % an organische Säuren gebunden, während die restlichen 55 % als freie und damit biologisch aktive Calcium-Ionen zirkulieren. Ähnlich konstant wird das Magnesium auf 2 mg/100 ml (= 1,0 mVal) Serum gehalten.

Der Calcium-Gehalt des Skeletts ist rund 2000mal größer als der der EZF, die ihrerseits auch nur 1 % des Magnesiums enthält (POTTS und HAAS 1966).

Die Calcium-Homöostase wird hauptsächlich vom Parathormon (PTH) in Anwesenheit von Vitamin D gewährleistet. Das Parathormon wird in den Nebenschilddrüsen gebildet. Für die Regulation ist ein Rückkopplungsmechanismus ("feed back") verantwortlich. Ein Absinken der freien Calcium-Ionen in der EZF wird innerhalb von Minuten mit einer vermehrten Sekretion des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen beantwortet (POTTS 1970). Das Parathormon mobilisiert dann Calcium aus dem Skelett, fördert die Calcium-Resorption aus dem Darm und steigert die tubuläre Rückresorption in die Niere. Das Serum-Calcium wird so zur Norm zurückgeführt. Ein erhöhter Serum-Spiegel an freien Calcium-Ionen unterdrückt die Nebenschilddrüsen in ihrer PTH-Sekretion. Da das Parathormon eine über Stunden anhaltende Wirkung entfaltet, müßte man nach Korrektur einer Hypocalcämie eine überschießende transitorische Hypercalcämie erwarten. Dies tritt physiologischerweise aber nie ein, was dem Thyreocalcitonin (TCT), das in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildet wird, zu verdanken ist (COPP et al., 1962, MUNSON, HIRSCH 1966). Als Antagonist des Parathormons senkt Calcitonin den Serum-Calcium-Spiegel und gewährleistet damit die Calcium-Konstanz. Das Calcitonin wirkt bedeutend schneller und kürzer als das Parathormon. Es bremst bei starkem Verlust an Knochensubstanz in erster Linie die osteoklastäre Resorption von Knochenzellen, bei vermindertem Knochenanbau tritt seine zweite Wirkung in den Vordergrund: die Calcium-Pumpe der Knochenzelle wird in Gang gesetzt,

Calcium tritt aus der Zelle aus und wird als amorphes Calcium-Phosphat ins umgebende Osteoid eingelagert (HAAS, DAMBACHER, GUNCAGA, LAUFFENBURGER, LENTNER 1972).

Die Wirkung des Parathormons am Knochen besteht in der Freisetzung des Calcium aus dem Skelett, Calcitonin dagegen hemmt den Calcium-Abbau aus den Knochen.

Neben dem Parathormon, dem Calcitonin und dem Vitamin D tragen noch andere Hormone zum Umbau des Knochens bei. Diese sind das artspezifische Wachstumshormon (STH), gebildet im Hypophysenvorderlappen, die Schilddrüsenhormone, die Glukokortikoide, die Androgene und die Östrogene. Entscheidend dabei ist nicht die Wirkung eines einzelnen Hormons, sondern das Zusammenspiel der verschiedenen Hormone (ALBRIGHT und REIFENSTEIN 1948).

Das Wachstumshormon STH führt zu einer Hypertrophie der Knochenzellen, zu einer Beschleunigung des Aminosäuretransportes und zu einem gesteigerten Glycin-Einbau in die Osteoblasten, was zu einer vermehrten Kollagensynthese führt. Die Schilddrüsenhormone steigern den Knochenumsatz, die Glukokortikoide bremsen ihn. Die Zahl der Osteoblasten nimmt ab, es kommt zu einer Einschränkung der Kollagensynthese. Die Androgene regen am wachsenden Skelett das Längenwachstum an, die Östrogene haben in der Pubertät einen reifungsfördernden Einfluß mit Abbremsung des Längenwachstums, beim Erwachsenen hemmen die Östrogene den osteoklastären Knochenabbau (HAAS 1966).

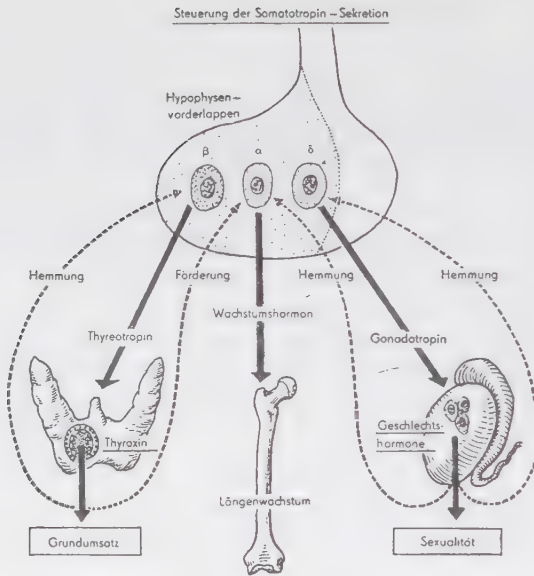


Abb. 8:

Schema der Steuerung des Knochenwachstums und deren Abhängigkeit von der Steuerung der STH-Sekretion im Hypophysen-Vorderlappen (SCHARF 1960) (aus: TITTEL: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen, 1974).

2.4 Aufgaben und Funktion des Knochens und des Calciums im Skelett

Dem Skelett sind zwei Aufgaben gestellt: Stützfunktion und Mineraldepot. Obwohl die Stützfunktion allgemein in den Vordergrund gestellt wird, scheint doch die Rolle als Mineraldepot fundamentaler zu sein (HAAS 1966). Das Skelett stellt ein Reservoir für Phosphor, Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium und andere Ionen dar. So enthält der Körper eines etwa 70 kg schweren Mannes rund 1,2 kg Calcium, während die gesamte Extrazellulärflüssigkeit nur rund 680 mg Calcium aufweist.

Während des ganzen Lebens wird das Skelett umgebaut, Anbau und Abbau halten sich physiologischerweise die Waage. Dieser Umbau ist nur gewährleistet, wenn die regulierenden Faktoren einwand-

frei zusammenarbeiten. Neben den Hormonen und den Vitaminen spielen vor allem die mechanische Beanspruchung, die optimale Sauerstoffversorgung der Knochenzellen und die damit eng verbundene Durchblutung eine entscheidende Rolle (BASSET 1968).

Die Calcium-, Phosphat- und OH -Ionen liegen im Skelett als Hydroxyl-Apatit vor. Dieses Hydroxyl-Apatit ist der Hauptbestandteil des Knochens: es ist eine Verbindung, in der das 2-wertige Calcium von drei neutralen tertiären Calcium-Phosphaten umgeben ist. Der Komplex bildet ein hexagonales Kristallgitter. Die Ausfällung dieser Kristalle in die Knochenmatrix bezeichnet man als Nukleation (FLEISCH 1964).

2.5 Osteoporose

2.5.1 Definition der Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine Störung der Skelettbilanz. Der Knochenabbau überwiegt den Knochenanbau. Daraus resultiert eine Knochenatrophie, bei der pro Volumeneinheit weniger Knochengewebe vorhanden ist. Die äußere Morphologie bleibt zunächst erhalten (ALBRIGHT, SMITH, RICHARDSON 1941, DAMBACHER 1967).

Für die Entstehung der Osteoporose werden mehrere Ursachen diskutiert. Die klassische Erklärung der Entstehungsweise besagt, daß die Osteoporose durch einen Mangel an Knochenmatrix entsteht, worauf es zu einer Rarefizierung des Skeletts und zu einer verminderten Ausfällung von Calcium-Salzen kommt (STEGMANN 1964). Eine weitere Ursache kann die verminderte Resorption von Calcium-Salzen sein, sowie eine exzessive Knochenresorption (HUHNSTOCK, KUTSCHA, KRUPP, CHATTON 1974). Daneben führt eine mangelnde körperliche Belastung, wie etwa bei der Immobilisation nach Frakturen oder mangelnde Bewegung im hohen Alter, zu einem verminderten Reiz für die den Knochenanbau fördernden Osteoblasten.

Bei Östrogenmangel nach dem Klimakterium kommt es bei der Frau zu einer verminderten Hemmung des Knochenabbaues (KROKOWSKI 1974, RIGGS et al. 1969, COURVOISIER et al. 1971, ROSE 1967, HUHNSTOCK et al. 1973).

2.5.2 Diagnostische Merkmale

Für die Osteoporose gelten allgemein folgende diagnostische Merkmale:

1. Leichte bis mittelschwere Rückenschmerzen.

Hinter diesen Schmerzen können sich Frakturen oder Infrakturen des brüchig gewordenen Knochens verbergen. Dieser Schmerz entsteht einerseits durch Zerrung am Periost, andererseits wird die Muskulatur des betroffenen Gebietes fehl- oder überbelastet.

2. Spontanfrakturen und Zusammenbruch von Wirbelkörpern ohne Kompressionserscheinungen des Rückenmarks werden oft zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckt. Kleinerwerden des Patienten und Gibbusbildung sind deshalb charakteristisch für einen Osteoporosepatienten.

3. Serum-Calcium, Serum-Phosphor und alkalische Phosphatase sind normal.

4. Demineralisationserscheinungen der Wirbelsäule und des Beckens.

2.5.3 Formen der Osteoporose

Es gibt Demineralisationserscheinungen, die nur periphere Teile des Skeletts betreffen, z.B. nach Lähmung einer Extremität, Frakturen mit anschließender Immobilisation, rheumatoide Arthritis, Morbus SUDECK.

Daneben gibt es auch Demineralisationen, die das gesamte Skelett betreffen, z.B. renal bedingte Knochenkrankheiten (KROKOWSKI 1971).

Die meisten Formen der Osteoporose betreffen den Stamm allein, oder lange bevor andere Teile des Skeletts in Mitleidenschaft gezogen werden. In diesen Fällen ist die Osteoporose durch Messung des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes in der Peripherie nicht zu diagnostizieren.

Bei den hier erwähnten Osteoporoseformen handelt es sich um erworbene Osteoporosen; die angeborenen oder frühkindlichen Formen (z.B. Osteogenesis imperfecta) werden hier nicht erwähnt.

2.5.3.1 Physiologische Osteoporose (Altersosteoporose)

Die häufigste aller Osteoporoseformen ist die physiologische Osteoporose, die sog. Altersosteoporose oder Post-Menopausen-Osteoporose. Diese Demineralisation bzw. physiologische Abnahme des Mineralgehaltes ist gekennzeichnet durch einen kontinuierlichen Verlust der Knochenmasse im Skelett (KROKOWSKI, MIEHLKE 1974). Diese Demineralisation ist eine Erscheinung der zweiten Lebenshälfte; dabei ist der Knochen chemisch unverändert, die Knochenmasse ist reduziert. Nach KROKOWSKI (1968) erreicht der Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Knochen bei der Frau im 38. Lebensjahr seinen Höhepunkt, bei den Männern erst um das 45. Lebensjahr. SCHENK und MERZ (1969) fanden eine Abnahme der Knochenmasse bereits nach dem 35. Lebensjahr, sowohl bei Männern wie auch bei Frauen. Nach SHAPIRO et al. (1972) liegt das Maximum des Knochenmineralgehaltes bei Männern und Frauen zwischen dem 30. und dem 35. Lebensjahr. Einig sind sich die Autoren darüber, daß der Abfall des Knochenmineralgehaltes beim Mann langsamer vor sich geht als bei der Frau, bei der diese Demineralisation in stärkerem Ausmaße und schrittweise verläuft. Die Altersatrophy ist beim weiblichen Geschlecht unverhältnismäßig öfter zu finden wie beim Mann, wahrscheinlich deshalb, weil die Frau schon von vorneherein über eine geringere Skelettmasse verfügt (ROSE 1967). SIGMON (1970) fand, daß das Verteilungsmuster des Knochenminerals bei Frauen und Männern grundsätzlich ähnlich ist. Der Knochenmineralgehalt ist, absolut gesehen, bei Frauen geringer; da der Knochendurchmesser bei der Frau ebenfalls geringer ist, weist der Knochen der Frau die gleiche Konzentration an Knochenmineral auf wie der Mann. JOHNSTON Jr., SMITH, YU, DEISS (1968) zeigten, daß bei Frauen über 50 Jahren die Knochenmineralmasse signifikant vermindert war, bei den Männern erst bei einem Alter über 60 Jahren. Das Department of Health, Education and Welfare stellt fest, daß 50 % aller über 60 Jahre alten Frauen und 30 % aller über 70 Jahre alten Männer an einer Osteoporose leiden. COURVOISIER et al. (1971) stellten bei einem Drittel aller Frauen nach dem Klimakterium eine Osteo-

porose fest. SMITH und CAMERON (1968) berechneten die prozentuale Abnahme des Knochenminerals bei Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren mit 20 bis 30 %, während bei KROKOWSKI die Abnahme des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes bis zum 90. Lebensjahr 20 - 40 % beträgt. GOLDSMITH (1971) spricht von einem Mineralverlust von 1 % der Knochenmineralmasse pro Jahr nach dem 40. Lebensjahr.

2.5.3.2 Immobilisationsosteoporose

Eine andere Form der Osteoporose, die Immobilisations- oder Inaktivitätsosteoporose ist für unsere Arbeit von größerer Bedeutung, da sie nicht nur das adulte, sondern in gesteigertem Ausmaße auch das kindliche Skelett betrifft. Bei der Immobilisation einer Extremität tritt je nach Intensität des Knochenumbaus in Wochen bis Monaten eine schwere Knochenatrophie auf, die auf einen rasch auftretenden Osteoklastenschub zurückgeht. Die Ruhigstellung der Muskulatur führt zur Gefäßdilatation im Periost, was tierexperimentell einen massiven osteoklastischen Schub auslöst (JOHNSON 1964).

Gleichzeitig fehlt der mechanische Reiz für den kompensierenden Knochenanbau durch die Osteoblasten, welche für ihre Funktionsfähigkeit eine körperliche Belastung und Streßsituationen benötigen. Normalerweise ist die Osteoklastentätigkeit sehr viel effektiver als die Osteoblasten (ALBRIGHT et al. 1941). ROSEMEYER (1974) fand in seinen Tierexperimenten, daß sich die Immobilisationsosteoporose zuerst an spongiösen Knochenabschnitten manifestiert, was dadurch erklärt ist, da die Spongiosa gegenüber der Kompakta einen 8mal größeren Nährstoffumsatz hat. Auch HEUCK (1960) fand in seinen Untersuchungen, daß die Spongiosa frühzeitig auf Stoffwechselstörungen und Mineralgehaltveränderungen anspricht. Dazu kommt, daß die Gefäße in Form von Endschlingen vorliegen, was das Auftreten einer venösen Stase begünstigt (UEHLINGER 1967). Die Kompakta wird von den Veränderungen erst in zweiter Linie betroffen. Bei langer Immobilisation ist auch die Dicke der Kortikalis in allen Bereichen deutlich vermindert.

2.5.4 Therapie der Osteoporose

Die Heilung einer generalisierten Osteoporose ist nicht möglich; sie kann höchstens verzögert werden. Die Gabe von Östrogenen kann eine Osteoporose weder verhindern noch heilen (KROKOWSKI 1971). Nach DAVIS, STRANFORD und LANZL (1966) kann der Osteoporose vorgebeugt, zum mindesten aber kann sie verzögert werden, wenn eine Östrogensubstitution durchgeführt wird. JOHNSTON Jr. (1968) verglich die Knochenmasse Östrogen-substituierter Patientinnen nach der Menopause ohne Hormon-Substitution und fand bei den substituierten Frauen eine erheblich größere Knochenmasse als bei den unbehandelten Frauen.

Bei der Behandlung der Inaktivitätsosteoporose fällt der Bekämpfung der Inaktivität die Hauptrolle zu. Die Patienten sollten möglichst viel Bewegung haben, Bettlägerige entsprechende aktive oder passive Bewegungsübungen durchführen. Nach fraktur-bedingter Immobilisation sollte baldmöglichst eine funktionelle Therapie mit langsam steigender Belastung begonnen werden (DAMBACHER et al. 1971).

C METHODEN ZUR UNTERSUCHUNG GENERALISIERTER UND LOKALISIERTER OSTEOPOROTISCHER SKELETTVERÄNDERUNGEN

1. Röntgen-Diagnostik

Die Demineralisation des Knochens kann im Röntgenbild erst dann mit Sicherheit diagnostiziert werden, wenn bereits ein Mineralverlust von 40-60 % besteht (CAMERON und SORENSON 1970). Zu diesem Zeitpunkt besteht eine erhöhte Spontanbruchgefahr. SMITH und JOHNSTON (1972) berichteten, daß Standard-Röntgen-Untersuchungen des menschlichen Skeletts erst bei einer Demineralisation von mehr als 30 % einen sicheren Anhalt für eine Osteoporose geben, sodaß leichtere Formen und der Verlauf einer Osteoporose mit dieser Methode nicht beurteilt werden können. Auch RASSOW und STRÜTER (1969) stellten fest, daß auf dem Röntgenbild eine Osteoporose erst bei einem Mineralverlust von etwa 30 % feststellbar ist. Diese beiden Autoren sind deshalb der Ansicht, daß ein Meßverfahren, das die Erkennbarkeit einer Demineralisation von 10 % gewährleistet, bereits als Erfolg zu werten ist. Diesen Forderungen entspricht die Messung des Knochenmineralgehaltes durch Gamma-Strahlen-Absorption, bei der bereits eine Demineralisation von etwa 5 % zu erkennen ist. Neben der Demineralisation ist auch der Nachweis einer Re-Mineralisation nach Frakturen im Röntgen-Bild nicht möglich. Der Kliniker ist gezwungen, auf das Fortschreiten der Ossifikation durch die klinische Prüfung der Festigkeit zu schließen (GÖRDES, WALCHER 1972, KROKOWSKI 1968).

2. Gamma-Strahlen-Absorption

2.1 Grundlagen und Meßprinzip

Das Prinzip der Knochenmineralanalyse durch Gamma-Strahlenabsorption besteht in der Schwächung eines kollimierten Strahles mono-energetischer Photonen durch das Knochengewebe und die umgebenden Weichteile. Die Absorption hängt stark von der Energie der Strahlen ab und folgt einfachen Beziehungen, sodaß quantitativ auf die

Menge Materie im Strahl geschlossen werden kann. Die Absorption der Photonenstrahlen zeigt einen hohen Grad an Korrelation mit dem Gewicht von exzidierten Knochen ($r = 0,97 - 0,99$). Durch die Energiediskriminierung der Gamma-Quanten wird der Einfluß der störenden Streustrahlung eliminiert. Die Beziehung zwischen Absorption und Quantität der Materie gilt nicht für Strahlen, die nicht monoenergetisch sind (z.B. Röntgenstrahlen, die polyenergetisch sind und ihr Energiespektrum laufend und ohne Vorausberechenbarkeit ändern (CAMERON und SORENSON, 1967; RASSOW und STRÜTER, 1969)).

2.2 Strahlenquellen

SORENSON und CAMERON (1967) berichten, daß zur Messung des Knochenmineralgehaltes ^{125}J und ^{241}Am als Strahlenquellen gut geeignet sind.

^{241}Am besitzt eine Energie von 60 keV, ^{125}J eine von 30 keV. Die höhere Energie von ^{241}Am hat eine stärkere Durchdringung des Absorbens durch den Gamma-Strahl und eine geringe Differenz zwischen Knochen- und Weichteilabsorption zur Folge. Wegen seiner höheren Durchdringungsfähigkeit ist ^{241}Am als Quelle für größere Knochen und mit einem ausgeprägteren Weichteilmantel, wie Humerus und Femur, geeignet. Für die kleineren Knochen, wie Radius, Ulna, Tibia, Fibula und Fingerknochen wird ^{125}J verwendet.

Der Nachteil bei der Verwendung von ^{241}Am als Strahlenquelle liegt in der verminderten Präzision der Messung, die auf 4 - 5 % absinkt. Ursache dafür ist der verminderte Kontrast und die niedrige Intensität, ^{241}Am ist nicht in einer so starken Quelle wie ^{125}J verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Isotope ^{125}J und ^{241}Am kann die Genauigkeit der Mineralsalz-Konzentrationsbestimmung gesteigert werden.

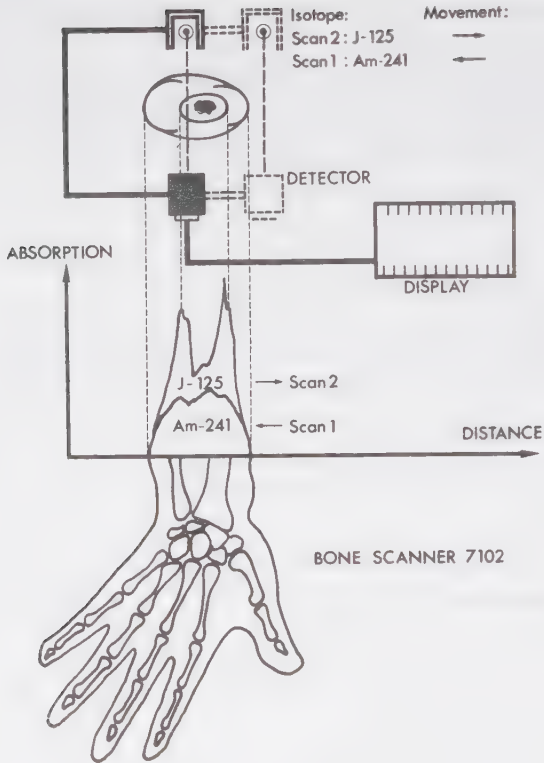


Abb. 9:

Gamma-Strahlen-Absorption zweier Isotope (125-J und 241-Am) mit unterschiedlicher Energie

2.3 Einfluß des Weichteilgewebes, des Fettes im Markraum und des Subcutan-Fettes auf die Messung des Knochenmineralgehaltes.

Der Einfluß des Weichteil- und des Fettgewebes auf die Bestimmung des Knochenmineralgehaltes durch Gamma-Strahlen-Absorption wird von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich beurteilt.

Nach CAMERON und SORENSON (1967) verursachen die Weichteile einen Meßirrtum von weniger als 5 %. JUDY (1971) fand, daß der Lipid-Gehalt und die Weichteile den Mineralgehalt des Knochens um etwa 0,06 g/cm vermindern.

Die Knochenmineralanalyse durch Gamma-Strahlen-Absorption wird durch das Fett im Markraum und das Unterhaut-Fettgewebe beeinflusst. Die Messungen des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes können unterschätzt werden, wenn z.B. ein niedriger Mineralgehalt bei einem großen Fettvolumen zu sehen ist. Das Verhältnis dieser Messungen ist dann zwar normal, die Absolutwerte sind jedoch verfälscht.

MAZESS (1968) beobachtete neben der Beeinflussung durch die Weichteile einen zusätzlichen Meßfehler durch das Fett im Markraum. BEVAN (1974) ist der Meinung, daß bei Anwesenheit von Fett im Markraum die Messung um 10 % überschätzt wird.

Neben dem Weichteilgewebe und dem Markraumfett wirkt das Subcutan-Fett auf die Meßergebnisse ein (HANCOCK 1971). SORENSON und MAZESS (1970) berichten, daß eine Fettschicht von 1 cm Dicke einen maximalen Irrtum von 3 % verursacht. Das Unterhaut-Fettgewebe, das einen um 25 % niedrigeren Schwächungskoeffizienten als das Weichteilgewebe hat, kann dann große Fehler bei der Bestimmung des Mineralgehaltes verursachen, wenn der Mineralgehalt dort gemessen wird, wo das Subcutanfett am dicksten ist. Die Beeinflussung der Mineralbestimmung durch Weichteilgewebe, Markraum-Fett und Unterhautfettgewebe müssen bei der Bestimmung von Absolutwerten berücksichtigt werden. Bei Serienmessungen und bei der Überwachung einer Therapie sind diese systematischen Fehler ohne Bedeutung.

2.4 Einfluß von Schwermetallen auf die Messung des Knochenmineralgehaltes.

Nach SMITH und CAMERON (1970) liegen die in den Knochen vorhandenen Schwermetalle nicht in genügender Menge vor, um die Messung des Knochenmineralgehaltes merklich zu beeinflussen. Wenn die im Körper vorhandene Gesamtmetallmenge über die gesamte Skelettmasse verteilt ist, ist die Metallkonzentration zu gering, um die Messung zu beeinflussen.

2.5 Einfluß von radioaktiven Materialien

Ein weiterer Störfaktor bei der Messung des Knochenmineralgehaltes durch Gamma-Strahlen-Absorption könnte das Vorliegen von radioaktiven Substanzen im Körper durch frühere diagnostische oder therapeutische Verfahren sein. Letzte Untersuchungen ergaben jedoch, daß diese radioaktiven Stoffe die Messung nicht stören, und zwar aus zwei Gründen: erstens haben die am meisten verabfolgten Materialien keine Emission, die an Energie dem 125-J nahe genug kommt, um vom Detektor aufgenommen zu werden; zweitens ist die Konzentration der Radioaktivität im Körper so, daß die Anzahl der Emanationen (Austreten eines radioaktiven Stoffes aus der Muttersubstanz) aus dem kleinen vom Detektor abgetasteten Gewebsteil belanglos ist (CAMERON 1970).

2.6 Strahlenbelastung

Um die Strahlenbelastung, der ein Patient während des Messens ausgesetzt ist, möglichst klein zu halten, befinden sich in der Isotopenhalterung (Strahlenquelle) und vor dem Detektor Kollimatoren. Im Abstand 2 cm vom Isotopengehäuse bzw. 3,5 cm von der radioaktiven Substanz wird der Strahl auf einen Durchmesser von 1 cm (Punktquelle) ausgeblendet. Bei einer Fahrgeschwindigkeit der Quellen-Detektor-Vorrichtung von 2 mm/sec und einer Dicke des zu messenden Objektes von 4 cm, ist die effektive Zeit der Strahlenbelastung 20 sec für jedes Isotop, also insgesamt

40 sec/Scan (Sequenz).

I.

Unter Berücksichtigung der Filterung der niederenergetischen Strahlung durch die Kapsel des Präparates - 0,5 mm Be und 0,005 mm Ti für 125-J bzw. 0,2 mm Edelstahl für 241-Am - beträgt die Dosisleistungskonstante für die verwendeten Isotope:

$$125\text{-J (25 mCi): } K = 1 \text{ R x cm}^2/\text{h x mCi}$$

$$241\text{-AM (10 mCi): } K = 0,1 \text{ R x cm}^2/\text{h x mCi}$$

Die Dosisleistung D eines Präparates in R/h ist:

$$D = K \times a/d^2$$

$$K = \text{Dosisleistungskonstante R x cm}^2 \times \text{mCi}$$

$$A = \text{Aktivität in mCi}$$

$$d = \text{Entfernung Isotop - Objekt in cm}$$

Daraus ergibt sich für einen Scan (Sequenz = Vor- und Rücklauf):

$$D = K_{(J)} \times A_{(J)}/d^2 + K_{(Am)} \times A_{(Am)}/d^2$$

$$= \frac{1 \text{ R cm}^2 \times 25 \text{ mCi}}{3,5^2 \times \text{cm}^2 \times \text{mCi} \times \text{h}} + \frac{0,1 \text{ R cm}^2 \times 10 \text{ mCi}}{3,5^2 \times \text{cm}^2 \times \text{mCi} \times \text{h}}$$

Daraus ergibt sich für die Meßdauer von 20 sec/Passage bzw.

40 sec/Sequenz (125-J + 241-Am):

$$D = \frac{1 \times 25 \times 20}{3,5^2 \times 3600} \times R + \frac{0,1 \times 10 \times 20}{3,5^2 \times 3600} \times R$$

$$D = 11 \text{ mR (125-J 27,5 keV)} + 0,45 \text{ mR (241-Am 60 keV)}$$

$$\quad \quad \quad 31,0 \text{ keV}$$

$$\quad \quad \quad 35,0 \text{ keV}$$

$$D = 11,45 \text{ mR.}$$

II.

Der Energiegehalt beider Photonenstrahlen läßt sich wie folgt errechnen:

Energiegehalt 125-J:

Anzahl der Quanten/Fläche x Quantenenergie x Querschnittsfläche
des Gamma-Strahles:

$$E_{125-J} = 11 \text{ mR} \times 1,6 \times 10^7 \times \frac{N}{\text{mR} \times \text{cm}^2} \times 35 \text{ keV} \times 0,5^2 \times \pi \times \text{cm}^2 = \\ = 4,84 \times 10^9 \text{ keV.}$$

Analog ergibt sich der Energiegehalt für 241-Am:

$$E_{241-Am} = 0,45 \text{ mR} \times 3 \times 10^7 \times \frac{N}{\text{mR} \times \text{cm}^2} \times 60 \text{ keV} \times 0,5^2 \times \pi \times \text{cm}^2 = \\ = 0,63 \times 10^9 \text{ keV.}$$

Die Summe der Energieinhalte $E_{125-J} + E_{241-Am} = 5,47 \times 10^9 \text{ keV.}$

Die Umrechnung in g Rad ergibt, wenn $1 \text{ keV} = 1,6 \times 10^{-11} \text{ g Rad}$ gesetzt wird:

$$5,47 \times 10^9 \text{ keV} = 5,47 \times 10^9 \times 1,6 \times 10^{-11} \text{ g Rad} = 8,75 \times 10^{-2} \text{ g Rad.}$$

Die obere Schranke der bei der Gamma-Strahlen-Densitometrie absorbierten Energie liegt also bei $8,75 \times 10^{-2} \text{ g Rad/Scan}$ (Sequenz).

Da die am Patienten durchgeführten Messungen jeweils 6 Scans einschließen, entspricht das einer absorbierten Energie, d.h. Strahlenbelastung, von $8,75 \times 6 \times 10^{-2} \text{ g Rad} = 52,5 \times 10^{-2} \text{ g Rad/Messung.}$

Bei einer Dosis/Aufnahme ohne Verstärkerfolie von 400 mR beträgt demgegenüber die durch eine Röntgen-Aufnahme absorbierte Energie (Energiedosis 0,4 Rad, angenommene Knochenmasse max. 400 g):

$$E_{\text{abs.}} = 0,4 \text{ Rad} \times 400 \text{ g} = 160 \text{ g Rad.}$$

Ohne Verstärkerfolie ergibt sich das Verhältnis der Dosisbelastungen beider Methoden somit:

$$\frac{\text{Isotopenabsorptiometrie}}{\text{Röntgenfilm}} = \frac{8,75 \times 6 \times 10^{-2} \text{ gRad}}{160 \text{ g Rad}} \\ = \frac{3,28}{1000} = 3,28 \times 10^{-3}.$$

Wird eine 10fache Verstärkerfolie (Dosis/Aufnahme = 40 mR, ausge-

leuchtete Fläche mindestens 100 cm², 60 keV) verwendet und im entsprechenden Energiebereich für den Knochen 1 Rad = 1 R gesetzt, so beträgt das Verhältnis beider Meßmethoden:

$$\frac{\text{Isotopenabsortimetrie}}{\text{Röntgenfilm}} = \frac{8,75 \times 6 \times 10^{-2} \text{ g Rad}}{16 \text{ g Rad}} = \frac{3,28}{100} = 3,28 \times 10^{-2}.$$

2.7 Reproduzierbarkeit

Unter Reproduzierbarkeit (Genauigkeit, precision) verstehen wir die Abweichungen, die bei bekannter Richtigkeit (accuracy) einer Meßmethode durch zufällige Fehler, d.h. in diesem Fall Relokation des Meßpunktes, Fixation der Extremität, exaktes Arbeiten des Untersuchers etc. auftreten. Die Reproduzierbarkeit ist nach den Regeln der Statistik prüfbar. Die Richtigkeit dagegen ist nur durch den Vergleich mit einer anderen Meßmethode wie der chemischen Analyse oder an einem Referenzsystem, aber grundsätzlich nicht in vivo, zu prüfen (GROSS 1969).

Die Reproduzierbarkeit der densitometrischen Bestimmung des Knochenmineralgehaltes mit monoenergetischen Gamma-Strahlen wird zwischen 2 % und 5 % angegeben: CAMERON und SORENSON (1970) 2 %, ebenso THOMPSON und ROBINSON (1971) sowie EVENS (1968). SMITH und JOHNSTON (1972) ermittelten eine Reproduzierbarkeit von 2,7 %, SACK (1971) gibt 3 % an. Bei VAN DER VEEN und NETELENBOS (1974) schließlich beträgt sie 5 %.

Zur Überprüfung der Genauigkeit unserer absorptiometrischer Bestimmungen wurden an vier gesunden erwachsenen Probanden, die also keine (nennenswerte) Änderung des Mineralsalzgehaltes während des Untersuchungszeitraumes erwarten ließen, 88 Messungen in einem Zeitraum von 8 Wochen durchgeführt. Diese Bestimmungen wurden von vier Untersuchern in zufälliger Reihenfolge an einer jeweils neu markierten Stelle des U n t e r a r m e s der Test-Personen vorgenommen:

Aus den Zufallsvariablen

1. dem arithmetischen Mittel

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n},$$

das als Repräsentation der Einzelbeobachtungen die typische Größe oder Intensität eines Merkmals anzeigt,

2. der Varianz
$$s^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1} ,$$

die dem Mittelwert der quadrierten Abweichungen der Beobachtungswerte bzw.

3. der Standardabweichung s , die der Quadratwurzel aus dem Quotienten der Summe der Abweichungsquadrate dividiert durch die Anzahl der Freiheitsgrade ($n - 1$) entspricht, wurde der Variationskoeffizient v und der relative Variationskoeffizient v_r , der den prozentualen Fehler einer Meßreihe anzeigt, bestimmt:

$$v_r \text{ (in \%)} = \frac{s/\bar{x}}{\sqrt{n - 1}} \times 100.$$

In der Tab. 1 sind für die vier Untersucher die Mittelwerte des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes, die Mittelwerte $\pm$ maximaler Abweichung, die Standardabweichungen, die Variationskoeffizienten im 95 %-Vertrauensbereich sowie die relativen Variationskoeffizienten der vier Testpersonen dargestellt:

Aus der Standardabweichung (in %) als dem Maß der Reproduzierbarkeit ergibt sich eine Präzision zwischen 1,46 und 2,01 % (2,013 %, 1,753 %, 1,464 %, 1,811 %). Der Variationskoeffizient als Streuungsmaß mit dem Mittelwert als Einheit erlaubt - da unter 0,05 - die einfache Durchführung der Messungen. (ÜBERLA 1974, CAVALLI-SFORZA 1974).

2.8 Meßvorrichtung und -vorgang

Die Meßanordnung¹ besteht aus einer Strahlenquelle und Detektor sowie einem Integrations- und Rechenteil.

Strahlenquellen und Detektor sind starr miteinander gekoppelt und können durch einen Elektromotor mit gleichbleibender Geschwindigkeit (120 mm/min) sowohl senkrecht wie waagrecht über einen Extremitätenquerschnitt bewegt werden. Entsprechend der von uns gewählten Zwei-Energie-Methode werden die beiden Isotopen 241-Am

1) Bone Scanner 7102, Studsvik, AB Atomenergi, Nyköping, Sweden

Reproduzierbarkeit absorptiometrischer Messungen

Testperson Nr.	Zahl d. absorp- tiometrischen Messungen n	Hydroxylap. Gehalt in g/cm $\bar{x}$	+ maximale Abweichung	Standard- abweichung s	Variations- koeffizient V	95 % VB	Relativer Variations- koeffizient V_r (in %)
1	32	2,359	2,25-2,45	0,0475	0,020	0,016 0,027	0,362
2	32	2,295	2,20-2,37	0,0336	0,015	0,012 0,020	0,263
3	12	2,379	2,32-2,44	0,0417	0,017	0,011 0,042	0,528
4	12	2,302	2,25-2,37	0,0417	0,018	0,011 0,045	0,546

Tabelle 1:

Vergleich absorptiometrischer Knochenmineralmessungen am distalen Unterarm von vier männlichen Probanden durch vier Untersucher innerhalb eines Zeitraumes von 8 Wochen.

($E = 59,6 \text{ keV}$, $T_{1/2} = 458 \text{ Jahre}$) und 125-J ($E = 27,4 \text{ keV}$, $T_{1/2} = 60 \text{ Tage}$) im Vor- und Rücklauf eines Scans alternierend geschaltet.

Nach Ablauf einer Sequenz (Vor- und Rücklauf) erfolgt manuell oder automatisch eine Seitbewegung von wahlweise 1,6 mm, 3,2 mm oder 6,4 mm, bevor ein neuer Überlauf beginnt.

Um die Untersuchungszeiten so kurz wie möglich zu halten, können die Grenzen der Seitbewegung am Strahlenquellen-Detektorsystem durch Arretierungen grob festgelegt werden. Genauer erfolgen jedoch die Messungen durch Markierung der Meßpunkte, Einstellung mit einer Lichtquelle in der Isotopenhalterung und Programmierung von z.B. 6 Scans, die bei einer Strahlbreite von 4 mm und einer Seitverschiebung von 1,6 mm einen Meßbereich von 12 mm ergeben.

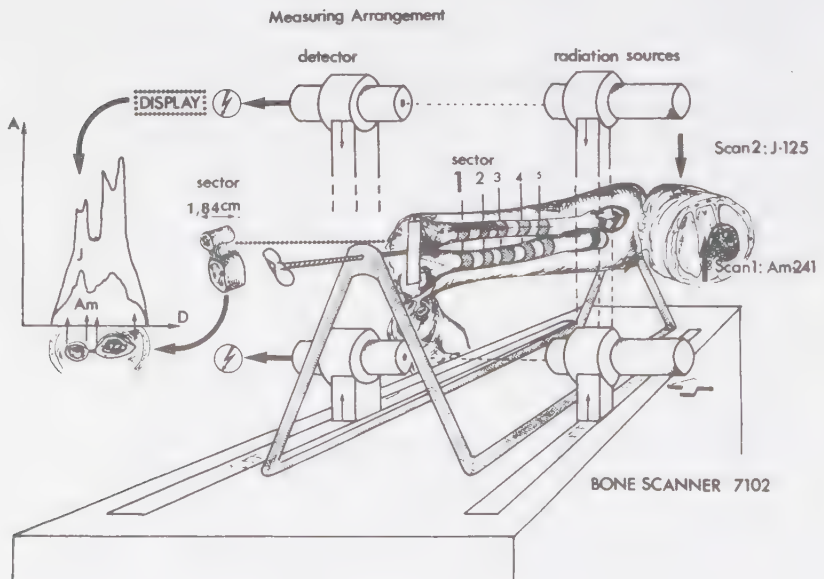


Abb. 9a:

Meßvorrichtung und Meßvorgang bei der absorptiometrischen Mineralsalzbestimmung

Die Schwächung beider Photonenstrahlungen durch die dazwischenliegende Materie (Knochen und Weichteile) wird durch einen kollimierten Thallium-aktivierten Natrium-Jod-Szintillations-Kristall gemessen. Der Einfluß der Weichteile bei Messungen ohne Wasserbad wird dadurch aufgehoben, daß die Schwächung durch die Weichteile als vorgegebene Schwellenwertveränderung für beide Kanäle eingegeben wird.

Die Integration beginnt in dem Augenblick, in dem der Detektor eine Impulszahl registriert, die von der ursprünglichen Impulszahl (Weichteile) um einen bestimmten - festlegbaren - Prozentsatz abweicht. Der Knochenmineralgehalt (BMC) wird in g/cm Knochenlänge durch Subtraktion beider Integrale errechnet.

Alle Messungen am Patienten werden durchgeführt, nachdem die Eichung eines Standards mit definierten Hydroxyl-Apatit-Äquivalent bzw. definierter Schwächung stattgefunden hat.

2.9 Lokalisation der Messung

Zur Bestimmung des Mineralgehaltes durch Gamma-Strahlen-Absorption werden mehrere Knochen empfohlen, die am besten dazu geeignet scheinen, Veränderungen im Mineralgehalt wiederzugeben. Die verwendeten Knochen zeigen ihrer chemischen Struktur, ihrem Beanspruchungsmuster und ihrer Geometrie nach die verschiedensten Erscheinungsformen.

HEUCK (1960), JOHNSTON et al. (1968), EVENS et al. (1968), SCHUSTER (1970), GOLDSMITH et al. (1971), HINES (1971) und BEVAN (1974) schlagen Radius und Ulna als Meßstelle vor. Diese beiden Knochen wie auch Tibia und Fibula geben nachweislich die Mineralisierung des Axialskeletts adäquat wieder und können daher zur Diagnose einer osteoporotischen Skelettveränderung benutzt werden.

Radius und Ulna wie auch die gewichtstragenden Knochen Tibia und Fibula sind im wesentlichen einförmig, d.h. ihre Kortikalislamellen verlaufen nahezu über die gesamte Metaphyse parallel; die

Messungen sind aus diesem Grund gut zu reproduzieren.

Für die Erstellung von Normalwerten und zur Beurteilung einer Immobilisationsosteoporose nach Frakturen ist es notwendig, den Mineralgehalt u.U. in der Peripherie in Radius und Ulna bzw. in Tibia und Fibula zu bestimmen, um Vergleichsmöglichkeiten mit der nicht frakturierten Extremität zu haben.

KROKOWSKI (1968) und LUTHER (1973) schlagen die Wirbelsäule, speziell die Lendenwirbel, als Abtaststelle vor. Um eine generalisierte Osteoporose zu diagnostizieren, ist es deshalb wichtig, die Wirbelsäule abzutasten, da sich hier am frühesten generalisierte osteoporotische Skelettveränderungen manifestieren.

Die Messungen des Knochenmineralgehaltes an der Wirbelsäule sind wegen der Unregelmäßigkeit der Wirbelkörper sehr schwer zu reproduzieren, außerdem kann die - wenn auch geringe - Strahlenbelastung an diesem für radioaktive Strahlen besonders empfindlichen Teil des Körpers vom medizinischen Standpunkt aus nicht vertreten werden, wenn es möglich ist, das gleiche Ergebnis an einer weniger gefährdeten Stelle, z.B. an Extremitätenknochen, zu erzielen. Für die Beurteilung einer lokalisierten osteoporotischen Veränderung, d.h. unter anderem einer Immobilisationsosteoporose nach Fraktur einer Extremität, scheidet die Wirbelsäule als Abtaststelle ohnehin aus.

Der große Fersenknochen, der Calcaneus, wird von HEUCK (1960), SACK (1971), RASSOW (1972) und EPPLE (1972) als Abtaststelle verwendet. Dieser Knochen verliert bei fehlender physiologischer Belastung ziemlich schnell Mineral. Durch die Erschütterungen, die der Calcaneus beim Gehen erfährt, entsteht ein ständiger Belastungs-Reiz, der den Mineralsalzgehalt konstant hält. Bei fehlender körperlicher Belastung verliert der Calcaneus umso schneller, entsprechend seinem Aktivitätsgrad, an Knochenmineral. Aus diesem Grund gibt MEEMA (1964) der oberen Extremität den Vorzug bei der Bestimmung des Knochenmineralgehaltes, da bei der unteren Extremität der Mineralgehalt durch die fehlende Gewichtsbelastung (z.B. bei einem bettlägerigen Patienten) beeinflusst werden kann.

Wie schon bei der Wirbelsäule ist auch beim Calcaneus die Reproduzierbarkeit der Messungen sehr schwierig.

Obwohl LUNDBERG und NILSSON (1968) der Ansicht sind, daß es unerheblich sei, welcher Knochen zur Messung des Knochenmineralgehaltes herangezogen wird, da Scans der verschiedenen Knochen keine Wechselbeziehungen aufweisen, muß herausgestellt werden, daß der Femur in der Regel auf Grund seines großen Knochendurchmessers für die Messungen des Knochenmineralgehaltes nicht geeignet ist. BEVAN (1974) ermittelte, daß bei einem Knochen von der Dicke des Femur die Absorptionsverhältnisse nicht mehr linear sind und jegliche Änderung im Mineralgehalt unterschätzt werden kann, sobald die Dicke des kompakten Knochens 2 cm zu übersteigen beginnt.

HINESS (1971) und BÖRNER et al. (1969) messen den Mineralgehalt zur Diagnose einer Osteoporose an den Fingerknochen. Die Fingerknochen geben nach diesen Autoren neben Radius, Ulna, Tibia und Ulna am besten den Mineralisationszustand des gesamten Skeletts wieder.

2.10 Meßpunkte

Als Meßpunkt wurde sowohl an der oberen wie auch an der unteren Extremität stets der Punkt 1/3 der Gesamtknochenlänge vom Processus styloideus ulnae bzw. vom Malleolus lateralis nach proximal verwendet. Der Drittel-Meßpunkt wird auch von EVENS et al. (1968), JOHNSTON et al. (1968), CAMERON (1970), GOLDSMITH et al. (1971) und BEVAN (1974) angewendet. Der Knochen weist an dieser Stelle parallele Kortikalislamellen auf, die Reponierungsirrtümer sind sehr klein. Bei Kindern liegen der distale 10 %-Meßpunkt und das distale Gelenk bei geringen Schaftlängen oft unmittelbar nebeneinander, die Kortikalislamellen sind in diesem Bereich nicht mehr parallel, die Densitometrie bringt verfälschte Werte.

Der Drittel-Meßpunkt gibt den höheren Mineralgehalt des kompakten Knochens wieder; er hat nahezu die gleichen Wechselbeziehungen zum Axialskelett wie die Schaftmitte, welche die Mineralisierung des Gesamtskeletts adäquat wiedergibt (SMITH et al. 1971).

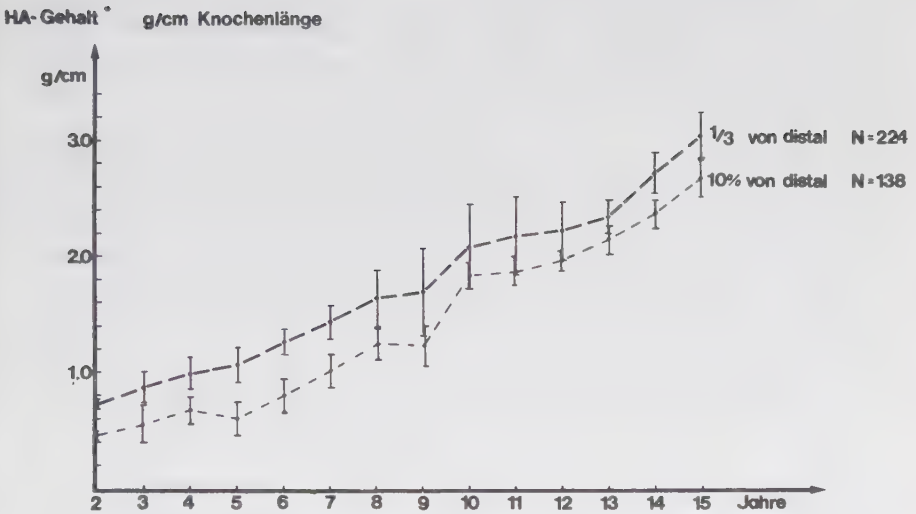
Der distale 10 %-Meßpunkt gibt den Mineralgehalt des spongiösen Knochens wieder. BEVAN (1974) zeigte an exzidierten menschlichen Knochen, daß mehr als 80 % des Mineralgehaltes im distalen Radius in der Kortikalis lokalisiert sind; die gleichen Verhältnisse sind auch für die Tibia anzunehmen (Abb. 10).

Die Kortikalis ist im Bereich des Drittel-Meßpunktes weitaus stärker ausgebildet als im spongiösen Bereich des Knochens, wie er durch den 10 %-Meßpunkt charakterisiert ist. Zwar hat auch dieser Meßpunkt ähnliche Wechselbeziehungen zum Axialskelett wie die Schaftmitte und der Drittel-Meßpunkt, doch wechselt hier die Knochenstruktur rasch und die Reponierungsirrtümer werden sehr groß.

Nach unseren Messungen an der unteren Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren (224 Messungen am Drittel-Meßpunkt und 138 Messungen am 10 %-Meßpunkt) liegen die Mineralwerte des distalen Meßpunktes durchschnittlich um 24,6 % niedriger als am 1/3-Meßpunkt (Tab. 2).

Alter	33 %-Meßpunkt			10 %-Meßpunkt			$\bar{x}_1 / \bar{x}_2$ %
	N	$\bar{x}_1$	s	N	$\bar{x}_2$	s	
2	13	0,75	0,02	8	0,46	0,02	+ 38,67
3	13	0,90	0,14	8	0,56	0,16	+ 37,78
4	18	1,02	0,14	11	0,68	0,12	+ 33,33
5	18	1,09	0,14	11	0,61	0,14	+ 44,04
6	13	1,29	0,10	8	0,80	0,14	+ 38,00
7	16	1,46	0,14	9	1,03	0,15	+ 29,46
8	22	1,67	0,24	12	1,27	0,14	+ 24,00
9	24	1,72	0,37	14	1,25	0,18	+ 27,33
10	14	2,11	0,36	8	1,87	0,11	+ 11,38
11	13	2,21	0,33	8	1,90	0,12	+ 14,03
12	14	2,25	0,24	8	1,97	0,09	+ 12,45
13	15	2,37	0,14	9	2,17	0,12	+ 8,44
14	17	2,75	0,17	10	2,39	0,12	+ 13,10
15	24	3,08	0,20	14	2,70	0,16	+ 12,34
224				138			Ø + 24,60

Tab. 2: Hydroxyl-Apatit-Gehalt in g/cm Knochenlänge distaler unterer Extremitäten (10 %- und Drittel-Bereich) gesunder Jungen von 2 bis 15 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s).



HA-Gehalt an zwei verschiedenen Meßstellen des männlichen Unterschenkels.

Meßpunkt 1: 1/3 von distal

Meßpunkt 2: 10% von distal

* HA = Hydroxylapatit

Abb. 10:

HA-Gehalt im distalen 10 %-Bereich sowie im distalen Drittel-Bereich der unteren Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

2.11 Knochenmineralgehalt in Kompakta und Spongiosa

Der Aufbau des Knochens aus spongiösen und kompakten Komponenten veranlaßte viele Untersucher, nach möglichen Unterschieden im Knochenmineralgehalt zu suchen.

BÖRNER et al. (1969) vertreten die Ansicht, daß für die Beurteilung einer Osteoporose nur der Schwächungskoeffizient der Spongiosa maßgebend sei. Aufgrund des viel größeren Stoffwechsels ist die Abnahme des Mineralsalzgehaltes in der Spongiosa nicht dazu geeignet, zuverlässig den Grad einer Demineralisation anzugeben, da durch Stoffwechseländerungen in der Spongiosa oft schon ein Abfall des Knochenmineralgehaltes diagnostiziert wird, auch wenn keine pathologischen Veränderungen feststellbar sind.

SMITH et al. (1965) messen den Knochenmineralgehalt in der Zone kompakten Knochens.

Zwar können an dieser Stelle schon extrem geringe Veränderungen im BMC bestimmt werden, doch finden sich in der Kompakta erheblich später Entkalkungen als in der Spongiosa. GRIFFITH et al. (1971) berichten von einer Abnahme des BMC nur in der Spongiosa bei Rückenmarksverletzungen, während die Kompakta erhalten bleibt. Auch nach ROSEMEYER (1974) ist die Kompakta von Veränderungen im Mineralgehalt erst in zweiter Linie betroffen. Nach langer Immobilisation jedoch ist auch die Kompakta (Kortikalis), sowohl in ihrer Dicke wie auch im Mineralgehalt deutlich vermindert.

SCHUSTER (1970) konnte durch Messungen an Tierknochen zeigen, daß die Mineralsalzdichte in ein und demselben Knochen lokal erheblich schwanken kann. Im spongiösen Bereich stellte er an zwei verschiedenen Meßpunkten Unterschiede im Mineralgehalt von $0,25 \text{ g/cm}^3$ fest, in der Kompakta betrug der Unterschied sogar $0,90 \text{ g/cm}^3$. Einen Zusammenhang zwischen Kortikalisdicke und BMC beobachteten STRANDJORD und LANZL (1965). Sie konnten nachweisen, daß ein Knochen mit gleichem Durchmesser, aber einer dünneren Kortikalis einen niedrigeren Absorptionskoeffizienten aufwies als ein Knochen mit gleichem Durchmesser aber dickerer Kortikalis. Die Verteilung des Hydroxyl-Apatits weist also im gesunden Skelett in den verschiedenen Knochenabschnitten deutliche Unterschiede auf. So bietet

sich beispielsweise an der Wirbelsäule ein typisches Lokalisationsmuster des Kalkgehaltes: die Halswirbelsäule zeigt die höchsten Werte, die Brustwirbelsäule die niedrigsten, während die Lendenwirbelsäule hinsichtlich der Mineralsalzkonzentration eine Mittelstellung einnimmt (KROKOWSKI 1968).

Die Verteilung des Knochenmineralgehaltes korrespondiert mit dem Beanspruchungsmuster. Die proximale Hälfte des Femur zeigt z.B. entsprechend der maximalen Beanspruchung auch den höchsten Mineralgehalt; distal der Schaftmitte ist mit abnehmender Beanspruchung auch ein Abfall des BMC verbunden (SIGMON 1970).

2.12 Einfluß von Immobilisation, Aktivität, Alter und Geschlecht auf den Knochenmineralgehalt

a) Nach CAMERON (1970) wirken auf den Knochen mehrere Faktoren, wie Immobilisation, Aktivität, Stress, Laktation, Medikamente, ein, und zwar auf den Mineralgehalt wie auch auf die organischen Bestandteile. Zusätzliche Veränderungen werden durch Alter, Geschlecht und Rasse hervorgerufen.

LUNDBERG und NILSSON (1968) fanden, daß nach mehrwöchiger Immobilisation einer Extremität zwar die volle Beweglichkeit wieder erreicht wurde, es trat jedoch keine Wiederherstellung der Mineralmasse innerhalb der ersten Jahre auf.

SMITH et al. (1968) stellten bei einem Patienten mit einer Unterschenkelfraktur rechts während der ersten sieben Monate ein Absinken des BMC um 27 % fest; in derselben Zeit stieg der Wert der linken Seite um 5 %. Die Ursache für den Anstieg der kontralateralen Extremität sahen sie in einer verstärkten Belastung.

Nach BOHR (1974) ist die Abnahme des Mineralgehaltes an der unteren Extremität prozentual größer, weil durch die fehlende Gewichtsbelastung bei einer Immobilisation der Knochenmineralgehalt stärker vermindert wird als an der oberen Extremität.

Das histologische Bild der Spongiosa zeigt schon nach einer

Wochen Immobilisation eine deutliche Veränderung (ROSEMEYER 1974). Zwar ist der Aufbau der Spongiosazüge nicht verändert, jedoch sind die einzelnen Trabekel deutlich verdünnt. Die Kompakta weist einen initialen Dickenverlust auf. Die Dichte eines normalen Femurkopfes z.B. nimmt während einer 3-monatigen Immobilisation um 20 % ab, bei einer 6-monatigen Ruhigstellung sogar um 30 %, während die Dichte des Fersenbeins in den gleichen Zeiträumen um 17 % bzw. 23 % abnimmt (BOHR 1974). Bei unseren Untersuchungen fanden wir eine Demineralisation von ca. 15 % an der kindlichen oberen Extremität nach 5 - 6 Wochen Immobilisation und eine Entkalkung der unteren Extremität nach 12 - 13 Wochen zwischen 20 % und 30 %.

- b) Körperliche Aktivität verzögert den physiologischen osteoporotischen Prozeß. Sportler, die regelmäßig sportlich aktiv waren, und Leistungssportler weisen einen höheren Mineralgehalt auf als vergleichbare Kontrollgruppen der gleichen Altersverteilung, die keinen Sport betrieben (NILSSON und WESTLIN 1974). Körperliche Bewegung steigert den Knochenmineralgehalt während einer Zeit von 8 Monaten um 2,6 %, während in einer Kontrollgruppe keine Veränderung festzustellen ist (SMITH 1961).
- c) Das Geschlecht hat auf den Grad der Demineralisation beim Erwachsenen keinen Einfluß, da der BMC bei Männern wie bei Frauen grundsätzlich das gleiche Verteilungsmuster zeigt (LUNDBERG und NILSSON 1968).
- d) Zwischen verschiedenen Rassen scheinen Unterschiede im BMC zu bestehen. So haben z.B. Kaukasier eine geringere Knochenmasse und einen vergleichbar niedrigeren Mineralgehalt als Neger (JOHNSTON und SMITH 1968).

D EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Patientengut

In einem nicht ausgewählten Kollektiv von 505 gesunden Kindern (292 Jungen, 213 Mädchen) im Alter von 2 bis 15 Jahren wurde der Hydroxyl-Apatit-Gehalt (HA-Gehalt) an unterer und oberer Extremität sowie Knochenweite, Körpergröße, Körpergewicht und Extremitätenumfang untersucht. Nicht in jedem Fall konnte der Mineralgehalt aller Extremitäten bzw. beider Seiten bestimmt werden.

Es ergaben sich 782 Messungen, die sich im einzelnen wie folgt verteilen: 224 Unterschenkel bei den Jungen mit durchschnittlich ($= \bar{n}$) 16 Messungen pro Altersstufe und 216 Unterarme ($\bar{n} = 15$). Bei den Mädchen wurden 169 Unterschenkel ($\bar{n} = 12$) und 173 Unterarme ($\bar{n} = 12$) gemessen.

Die Hydroxyl-Apatit-Werte, wie sie in der Abb. 19 bei Personen über 15 Jahre (16 bis 28 Jahre) dargestellt sind, konnten am Personal der Klinik und von gesunden Probanden anlässlich anderer Nachuntersuchungen gewonnen werden.

2. Ergebnisse

2.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt während der ersten 15 Lebensjahre bei gesunden Jungen und Mädchen.

In den Tabellen 1 - 4 ist der Hydroxyl-Apatit-Gehalt an der u n t e r e n und an der o b e r e n Extremität bei gesunden Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren dargestellt. Aus den Mittelwerten von 224 Messungen an männlichen Unterschenkeln ergab sich bei einem Ausgangswert von 0,75 g/cm (Hydroxyl-Apatit/Knochenlänge) im Alter von 2 Jahren ein Anstieg auf 3,08 g/cm im Alter von 15 Jahren (Abb. 11). Die Anzahl der Messungen pro Jahrgang betrug durchschnittlich 16 ($= \bar{n}$), die Standardabweichung Sigma lag im Durchschnitt bei 0,19 g/cm.

Bei 169 Messungen am weiblichen Unterschenkel ($\bar{n} = 12$) fanden wir einen HA-Gehalt von 0,58 g/cm im Alter von 2 Jahren, im Alter von 15 Jahren 2,71 g/cm. Die Standardabweichung Sigma (0,18 g/cm) ist mit der bei den Jungen nahezu identisch.

An der o b e r e n Extremität sind die Unterschiede im HA-Gehalt zwischen Jungen und Mädchen nicht so groß wie an der unteren Extremität. Am männlichen Unterarm (216 Messungen, $\bar{n} = 15$) beträgt der Mineralgehalt im Alter von 2 Jahren 0,34 g/cm, bei den Mädchen (173 Messungen, $\bar{n} = 12$) im gleichen Alter 0,33 g/cm. Der HA-Gehalt erreichte bei den Jungen 1,72 g/cm im 15. Lebensjahr, bei gleichaltrigen Mädchen 1,46 g/cm (Abb. 11, Tab. 3 - 6). Die Standardabweichung Sigma beträgt bei den Jungen durchschnittlich 0,15 g/cm, bei den Mädchen 0,14 g/cm.

Die in den Abb. 12 und 13 angegebenen Hydroxyl-Apatit-Werte sind die Mittelwerte der einzelnen Altersstufen mit den Standardabweichungen (Tab. 3 bis 6).

Wird bei mehreren Individuen eine Serie von Messungen des Hydroxyl-Apatits in den Extremitätenknochen gesammelt und sind die erhaltenen Werte von Individuum zu Individuum in der gleichen Altersstufe verschieden, so wählt man einen gewissen Mittelwert als Repräsentanten der Einzelbeobachtungen. Der Mittelwert gibt jedoch keinen Hinweis darauf, wie stark die Einzelwerte, aus denen er ermittelt wurde, voneinander abweichen; er zeigt nur die typische Größe oder Intensität eines Merkmals an. Die Unterschiede dieser Einzelwerte werden als V a r i a b i l i t ä t bezeichnet. Zur Bestimmung der Variabilität ist die Standardabweichung Sigma, auch mittlere quadratische Abweichung oder Streuung genannt, geeignet.

Man bildet zunächst die Summe der Abweichungsquadrate und dividiert sie durch die Anzahl der Freiheitsgrade (ist n die Anzahl der Beobachtungen, so beträgt die Anzahl der Freiheitsgrade n-1). Aus dem so gewonnenen Quotienten ist dann die Quadratwurzel zu ziehen:

$$\text{Standardabweichung } s = \sqrt{\frac{\text{SAQ}}{n-1}} = \sqrt{\frac{x_i^2 - (x)^2/n}{n-1}}$$

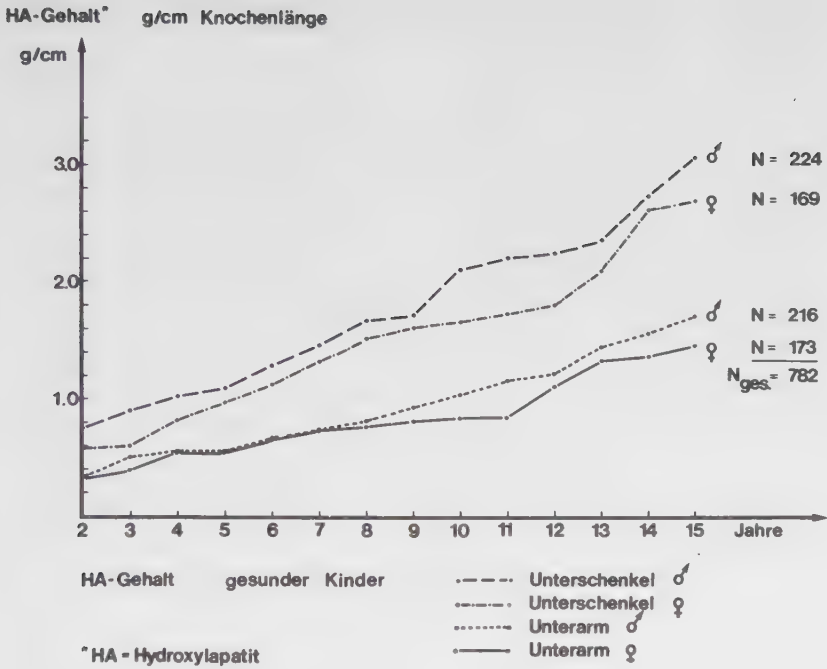


Abb. 11:

Mittelwerte des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes gesunder Jungen und Mädchen in den Altersstufen von 2 bis 15 Jahren an unterer und oberer Extremität

ALTER (Jahre)	N	HA-Gehalt (Mittelwert) (g HA/cm Knochenlänge)	SIGMA (g/cm)	SIGMA-Bereich	KNOCHEN- WEITE (cm)
2	13	0,75	0,02	0,73 - 0,77	1,85
3	13	0,90	0,14	0,76 - 1,04	2,10
4	18	1,02	0,14	0,88 - 1,16	2,25
5	18	1,09	0,14	0,95 - 1,23	2,30
6	13	1,29	0,10	1,19 - 1,39	2,40
7	16	1,46	0,14	1,32 - 1,60	2,45
8	22	1,67	0,24	1,43 - 1,91	2,52
9	24	1,72	0,37	1,35 - 2,09	2,61
10	14	2,11	0,36	1,75 - 2,47	2,65
11	13	2,21	0,33	1,88 - 2,54	2,78
12	14	2,25	0,24	2,01 - 2,49	2,92
13	15	2,37	0,14	2,23 - 2,51	3,10
14	17	2,75	0,17	2,58 - 2,92	3,40
15	14	3,08	0,20	2,88 - 3,28	3,50

Tab. 3: Hydroxyl-Apatit-Gehalt und Sigma-Bereich gesunder Jungen von 2 bis 15 Jahren im Bereich des distalen Unterschenkels.

ALTER (Jahre)	N	HA-Gehalt (Mittelwert) (g HA/cm Knochenlänge)	SIGMA (g/cm)	SIGMA-Bereich	KNOCHEN- WEITE (cm)
2	13	0,58	0,07	0,51 - 0,65	1,75
3	15	0,60	0,10	0,50 - 0,70	1,90
4	11	0,82	0,14	0,68 - 0,96	2,00
5	14	0,97	0,10	0,87 - 1,07	2,10
6	12	1,12	0,14	0,98 - 1,26	2,25
7	12	1,32	0,22	1,10 - 1,54	2,32
8	15	1,52	0,28	1,24 - 1,80	2,37
9	13	1,61	0,28	1,33 - 1,89	2,45
10	13	1,66	0,26	1,40 - 1,92	2,50
11	16	1,73	0,20	1,53 - 1,93	2,60
12	15	1,81	0,22	1,59 - 2,03	2,75
13	10	2,10	0,22	1,88 - 2,32	2,90
14	6	2,63	0,17	2,46 - 2,80	2,95
15	4	2,71	0,10	2,61 - 2,81	3,00

Tab. 4: Hydroxyl-Apatit-Gehalt und Sigma-Bereich gesunder Mädchen von 2 bis 15 Jahren im Bereich des distalen Unterschenkels

ALTER (Jahre)	N	HA-Gehalt (Mittelwert) (g HA/cm Knochenlänge)	SIGMA (g/cm)	SIGMA-Bereich	KNOCHEN- WEITE (cm)
2	12	0,34	0,08	0,26 - 0,42	1,30
3	16	0,51	0,04	0,47 - 0,55	1,35
4	16	0,56	0,07	0,49 - 0,63	1,50
5	25	0,56	0,10	0,46 - 0,66	1,50
6	11	0,67	0,17	0,50 - 0,84	1,65
7	15	0,74	0,17	0,57 - 0,91	1,80
8	18	0,82	0,20	0,62 - 1,02	1,85
9	18	0,93	0,26	0,67 - 1,19	1,90
10	18	1,04	0,20	0,84 - 1,24	2,00
11	20	1,16	0,10	1,06 - 1,26	2,06
12	16	1,22	0,17	1,05 - 1,39	2,18
13	12	1,45	0,17	1,28 - 1,62	2,30
14	11	1,57	0,17	1,40 - 1,74	2,40
15	8	1,72	0,17	1,55 - 1,89	2,56

Tab. 5: Hydroxyl-Apatit-Gehalt und Sigma-Bereich gesunder Jungen von 2 bis 15 Jahren im Bereich des distalen Unterarmes

ALTER (Jahre)	N	HA-Gehalt (Mittelwert) (g HA/cm Knochenlänge)	SIGMA (g/cm)	SIGMA-Bereich	KNOCHEN- WEITE (cm)
2	13	0,33	0,04	0,29 - 0,37	1,30
3	12	0,39	0,10	0,29 - 0,49	1,40
4	14	0,54	0,06	0,48 - 0,60	1,50
5	13	0,54	0,07	0,47 - 0,61	1,65
6	11	0,65	0,14	0,51 - 0,79	1,60
7	13	0,75	0,10	0,65 - 0,85	1,75
8	15	0,76	0,20	0,56 - 0,96	1,80
9	12	0,81	0,17	0,64 - 0,98	1,85
10	10	0,83	0,17	0,66 - 1,00	1,90
11	13	0,84	0,14	0,70 - 0,98	1,93
12	14	1,11	0,28	0,83 - 1,39	1,95
13	16	1,33	0,20	1,13 - 1,53	2,00
14	12	1,36	0,20	1,16 - 1,56	2,10
15	5	1,46	0,10	1,36 - 1,56	2,25

Tab. 6: Hydroxyl-Apatit-Gehalt und Sigma-Bereich gesunder Mädchen von 2 bis 15 Jahren im Bereich des distalen Unterarmes

Der Mittelwert $\bar{x}$ wird als arithmetisches Mittel gebildet:

$$\frac{x_1 + x_2}{2} = \bar{x} \quad (\text{CAVALLI-SFORZA 1974}).$$

2.1.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der unteren Extremität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

An den u n t e r e n Extremitäten ist der Anstieg des HA-Gehaltes in einzelnen Altersstufen stärker ausgeprägt als an der oberen Extremität. Bei den Jungen (Ausgangswert im 2. Lebensjahr 0,75 g/cm) ergibt sich ein linearer Anstieg bis zum 8. Lebensjahr (1,67 g/cm). Im folgenden 9. Lebensjahr beträgt die Zunahme nur 0,05 g/cm, vom 9. zum 10. Lebensjahr dagegen ist ein steiler Anstieg des Mineralgehaltes zu erkennen, der 2,11 g/cm erreicht. Bis zum 13. Lebensjahr steigt der Mineralgehalt wieder nahezu linear an (2,37 g/cm), vom 13. bis zum 15. Lebensjahr ist wieder

ein verstärkter Anstieg auf 3,08 g/cm zu verzeichnen (Abb. 12 und 13).

Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei den Mädchen vor. Ausgehend von einem HA-Gehalt von 0,58 g/cm im 2. Lebensjahr steigt der Mineralgehalt bis zum 12. Lebensjahr linear an und erreicht einen Wert von 1,81 g/cm.

Der starke Anstieg, der bei den Jungen erst ab dem 13. Lebensjahr zu beobachten ist, tritt bei den Mädchen schon ein Jahr früher, ab dem 12. Lebensjahr ein. Bis zum 14. Lebensjahr erreicht der HA-Gehalt 2,63 g/cm. Im 15. Lebensjahr ist die Zunahme auf 2,71 g/cm geringer (Abb. 13).

2.1.2 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der oberen Extremität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Der HA-Gehalt der oberen Extremität beträgt bei den Jungen im Alter von 2 Jahren 0,34 g/cm, bei den gleichaltrigen Mädchen 0,33 g/cm.

Bei den Jungen steigt der HA-Gehalt bis zum 15. Lebensjahr nahezu linear bis auf 1,72 g/cm an. Demgegenüber ist bei den Mädchen zwischen dem 7. und 11. Lebensjahr eine wesentlich geringere Zuwachsrates festzustellen, die zwar vom 11. bis 13. Lebensjahr, d.h. in der Präpubertät und Pubertät stärker als bei den Jungen (41 % gegenüber 20 %) zunimmt, aus der aber doch ein geringerer HA-Gehalt von 1,46 g/cm im Alter von 15 Jahren resultiert.

Die durchschnittliche Standardabweichung Sigma beträgt an der oberen Extremität bei den Jungen 0,15 g/cm, bei den Mädchen 0,14 g/cm (Tab. 7).

	Jungen		Mädchen	
	U'Arm	U'Schenkel	U'Arm	U'Schenkel
Standardabweichung (in g/cm)	0,15	0,19	0,14	0,18

Tab. 7: Durchschnittliche Standardabweichung - Sigma des HA-Gehaltes gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

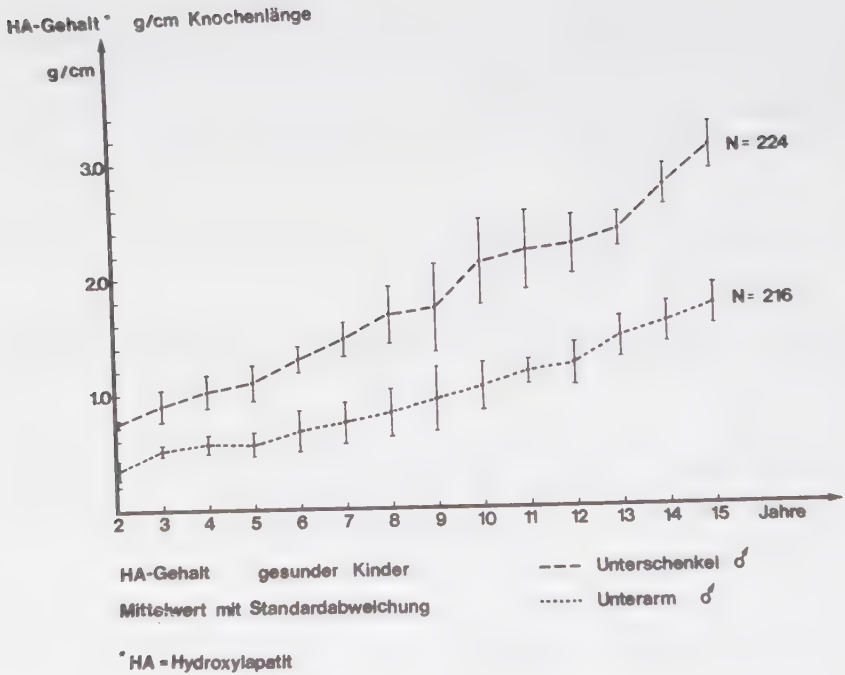


Abb. 12:

Mittelwert mit Standardabweichung Sigma des HA-Gehaltes von Unterschenkel und Unterarm gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren

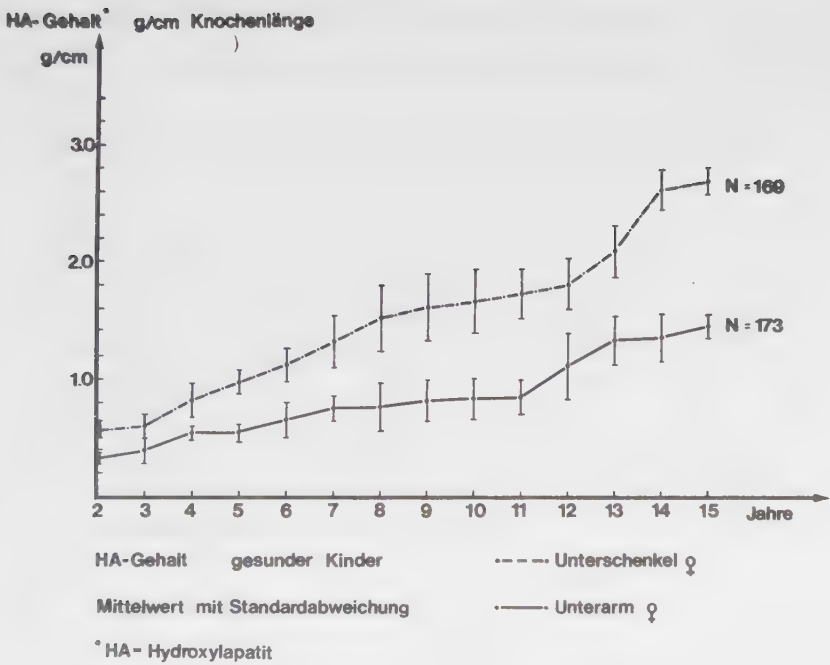


Abb. 13:

Mittelwert mit Standardabweichung Sigma des HA-Gehaltes von Unterschenkel und Unterarm gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

2.2 Prozentualer Anstieg des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes pro Jahr

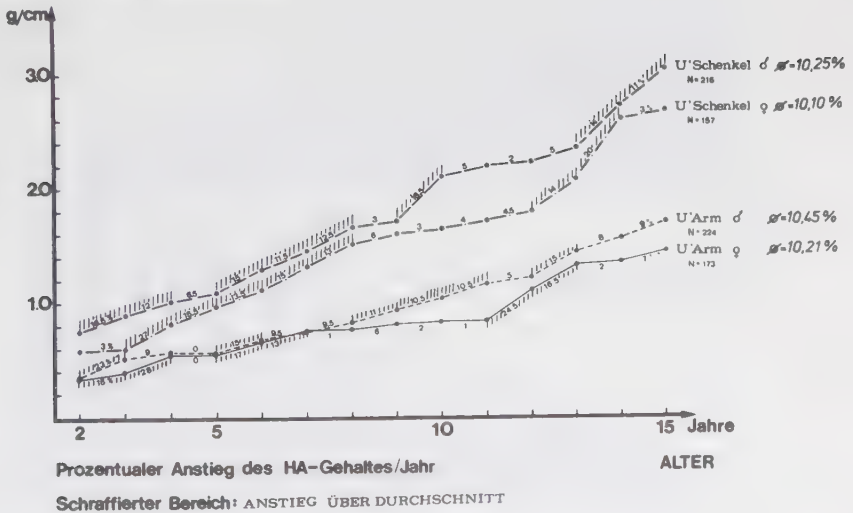
Der prozentuale Anstieg des HA-Gehaltes beträgt pro Jahr durchschnittlich etwa 10 % an oberer wie unterer Extremität bei beiden Geschlechtern (Tab. 8).

	Unterschenkel	Unterarm
Jungen	10,25 %	10,45 %
Mädchen	10,10 %	10,21 %

Tab. 8: Durchschnittlicher prozentualer Anstieg des HA-Gehaltes in einem Jahr bei gesunden Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

In der Abb. 14 sind die Altersstufen, in denen der jährliche prozentuale Anstieg über dem Durchschnitt von 10 % liegt, schraffiert gezeichnet. Überdurchschnittliche Zuwachsraten finden sich bei den Mädchen in der Präpubertät um jeweils 1 Jahr früher als bei gleichaltrigen Jungen.

HA-Gehalt* (g HA/cm Knochenlänge)



* HA = Hydroxylapatit

Abb. 14:

Prozentualer Anstieg des HA-Gehaltes pro Jahr an oberer und unterer Extremität gesunder Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren.

N = Anzahl der Messungen pro Extremität und Geschlecht.

Der schraffierte Bereich zeigt die Altersgruppen, in denen der Anstieg über dem Durchschnitt der jeweiligen Extremität liegt.

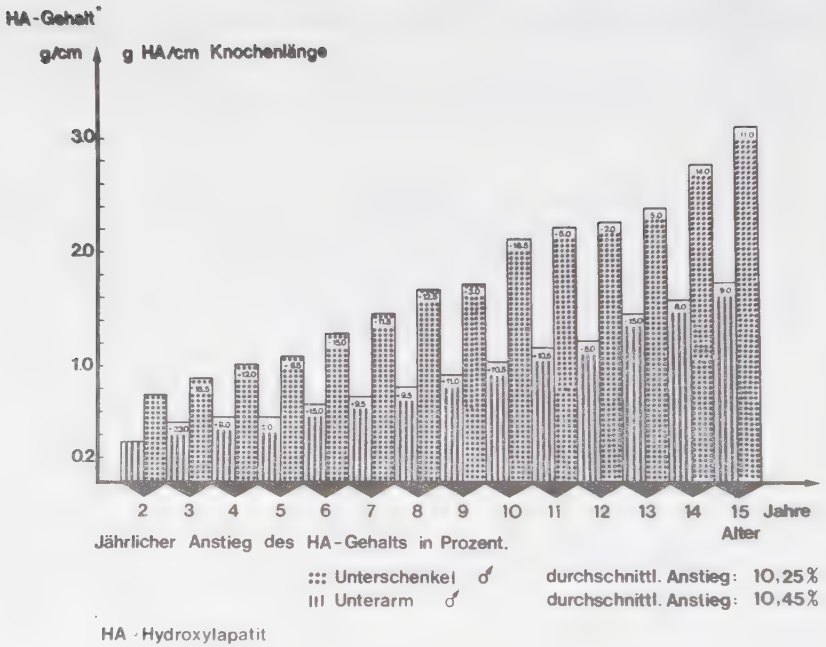


Abb. 15:

Anstieg des HA-Gehaltes in Prozent in einem Jahr an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

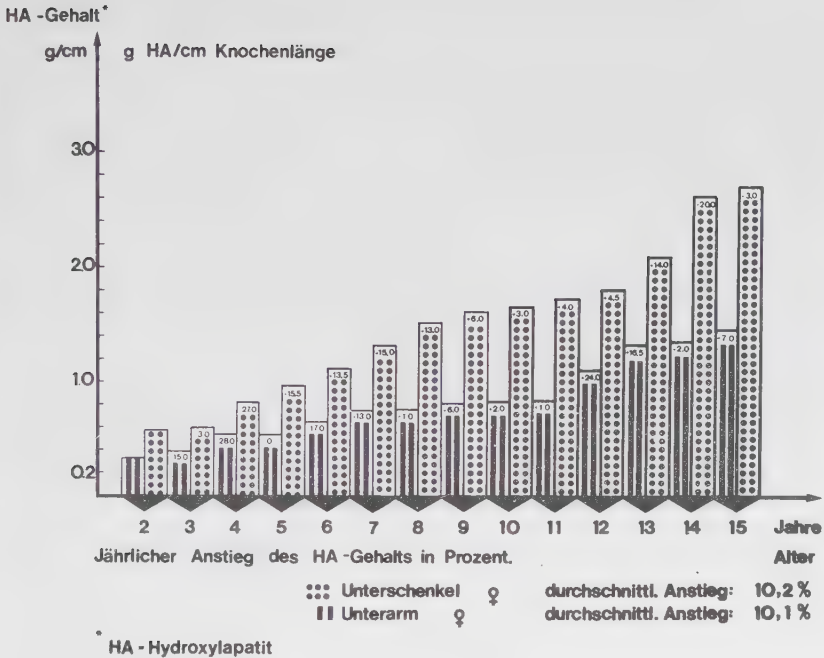


Abb. 16:

Anstieg des HA-Gehaltes in Prozent in einem Jahr an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

Die aus den Mittelwerten gewonnenen HA-Werte pro Zentimeter Knochenlänge unterscheiden sich bei Jungen und Mädchen bis zum 15. Lebensjahr an unterer und oberer Extremität. Mit Ausnahme des 7. Lebensjahres liegen alle an Jungen gemessenen Knochenmineralwerte (Ausnahme an der oberen Extremität) über den Mineralwerten bei Mädchen; an der unteren Extremität um durchschnittlich 15,38 %, an der oberen Extremität um durchschnittlich 11,37 %.

Am Unterschenkel überwiegt der Mineralgehalt bei den Jungen besonders deutlich während der ersten 6 Jahre mit einem Überschuss von teilweise über 30 %. Vom 10. bis zum 13. Lebensjahr erhielten wir ebenfalls bis über 20 % höhere Hydroxyl-Apatit-Werte zugunsten

zugunsten der Knaben. Die Standardabweichungen liegen durchschnittlich bei 0,19 g/cm (Jungen) bzw. 0,18 g/cm (Mädchen). Die Anzahl der Messungen pro Jahrgang betrug im Schnitt ($\bar{n}$) bei Jungen 16, bei Mädchen 12.

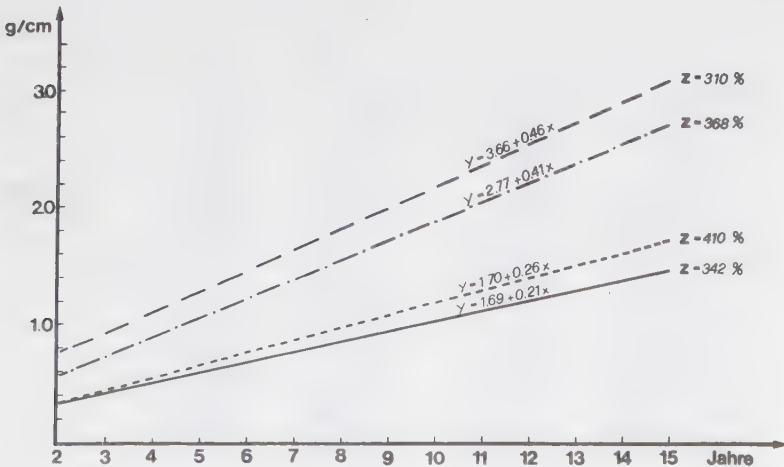
An der o b e r e n Extremität (gemessen am distalen Unterarm) sind die Unterschiede im Mineralgehalt zwischen den Geschlechtern weniger stark ausgeprägt. Im 3. und 11. Lebensjahr finden sich Unterschiede von über 20 % zugunsten der Jungen. Die Standardabweichungen bei den Jungen liegen durchschnittlich bei 0,15 g/cm, bei den Mädchen bei 0,14 g/cm. Die Anzahl der Messungen pro Jahrgang betrug durchschnittlich 15 (Jungen) bzw. 12 (Mädchen) (Abb. 14 - 16).

2.3 Prozentualer Zuwachs des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes

Der prozentuale Zuwachs des HA-Gehaltes, ausgehend vom Mineralgehalt im Alter von 2 Jahren, ist an der oberen Extremität der Jungen am größten; er beträgt 410 %, am Unterarm der Mädchen 342 %. An der unteren Extremität liegt der Zuwachs bei den Jungen bei 310 %, bei den Mädchen bei 368 %.

Ursache für den höheren Zuwachs bei den Mädchen an der unteren Extremität ist der verhältnismäßig geringe Mineralgehalt im 2. Lebensjahr, der hier noch um 22 % unter dem HA-Gehalt der Jungen liegt, während im 15. Lebensjahr der Unterschied nur noch 12 % beträgt. An der oberen Extremität dagegen liegen die Ausgangswerte im Alter von 2 Jahren fast identisch bei 0,33 g/cm bzw. 0,34 g/cm, der Mineralgehalt im Alter von 15 Jahren ist bei den Jungen jedoch um 15 % höher als bei den Mädchen (Abb. 17).

HA-Gehalt g/cm Knochenlänge



Zuwachs des HA-Gehalts von
2 - 15 Jahren in Prozent $M_2 \dots M_{15}$

" HA - Hydroxylapatit

—	Unterarmel	♂	N = 224
· · ·	Unterschenkel	♀	N = 169
- - -	Unterarm	♂	N = 216
—	Unterarm	♀	N = 173

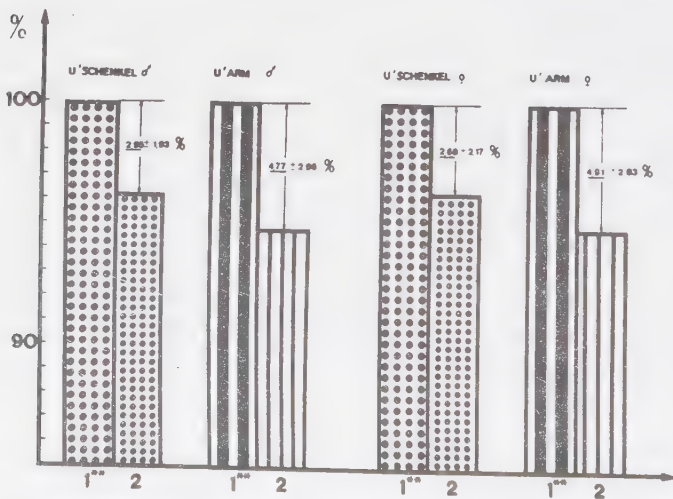
Abb. 17:

Prozentualer Zuwachs des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes an unterer und oberer Extremität gesunder Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren.

2.4 Hydroxyl-Apatit-Gehalt der dominierenden und der kontralateralen Extremität (Seitenvergleich)

Bei 178 von 193 gemessenen Personen (= 92,2 %) fanden wir einen unterschiedlichen HA-Gehalt zwischen rechter und linker Extremität bzw. der mehr belasteten, "dominierenden" Extremität und der kontralateralen Seite. Der Unterschied im Mineralgehalt beträgt am Unterarm bei Jungen 4,77 % (n = 56), bei Mädchen 4,91 % (n = 43). Der Unterschied am Unterschenkel beträgt bei Jungen 2,95 % (n = 53), bei Mädchen 2,68 % (n = 41) (Abb. 18) (Tab. 9).

HA-Gehalt (g HA/cm Knochenlänge)



N = 386/193 Personen

Unterschied im HA-Gehalt zwischen rechter und linker Extremität in Prozent.

Abweichung zwisch. re. und li. Extremität bei 178 von 193 Personen (= 92,2 % von N)

Abb. 18:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt an dominierender und kontralateraler Extremität gesunder Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren (Seitenvergleich).

	Unterschenkel	Unterarm
Jungen	2,95 ± 1,93 %	4,97 ± 2,96 %
Mädchen	2,68 ± 2,17 %	4,91 ± 2,83 %

Tab. 9: Unterschied im Mineralgehalt zwischen dominierender und kontralateraler Extremität mit Standardabweichung Sigma. Seitenvergleich zwischen rechter und linker Extremität.*

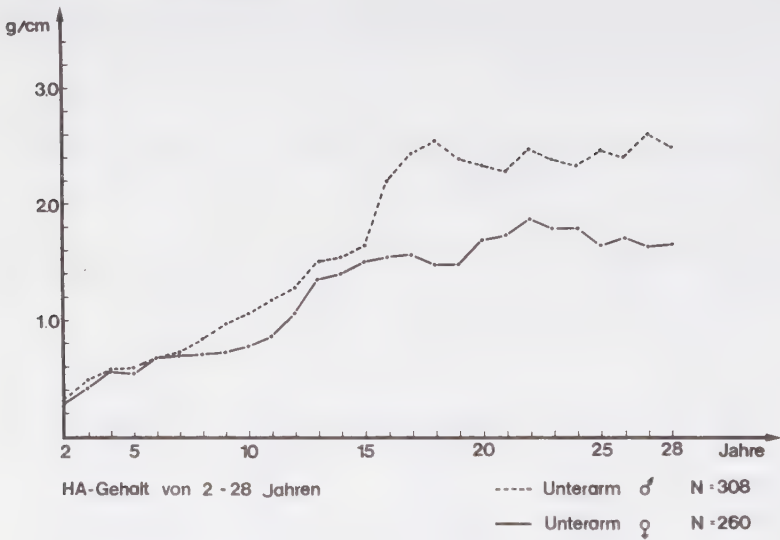
2.5 Hydroxyl-Apatit-Gehalt an der oberen Extremität zwischen dem 15. und dem 28. Lebensjahr

Die Abb. 19 zeigt den Anstieg und den Verlauf des Mineralgehaltes vom 2. bis zum 28. Lebensjahr bei gesunden männlichen (308 Messungen) und weiblichen (260 Messungen) Probanden. Die Werte bis zum 15. Lebensjahr entsprechen den Ergebnissen in den Abb. 12 und 13. Ab dem 15. Lebensjahr steigt der HA-Gehalt am männlichen Unterarm stark an und erreicht einen Maximalwert von 2,50 g/cm im 18. Lebensjahr, der, mit kleineren Schwankungen, bis zum 28. Lebensjahr erhalten bleibt.

Bei Frauen erreicht der Mineralgehalt erst mit dem 22. Lebensjahr seinen höchsten Wert, er liegt aber mit 1,95 g/cm erheblich unter dem Wert gleichaltriger Männer (Abb. 19, Tab. 10).

*) Die Signifikanz wurde nach dem Vorzeichen-Test für Paardifferenzen berechnet.

HA-Gehalt * g/cm Knochenlänge



* HA = Hydroxylapatit

Abb. 19:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt gesunder Kinder, Frauen und Männer an der oberen Extremität im Alter von 2 bis 28 Jahren.

Hydroxylapatitgehalt (g HA/cm Knochenlänge)
im distalen Unterarmdrittel gesunder Probanden von 16 bis 28 Jahren

ALTER (Jahre)	n_1	$\bar{x}_1$	s_1 absol. / in %	n_2	$\bar{x}_2$	s_2 absol. / in %	in %	2 p
16	7	2,16	0,19	11	1,52	0,16	+ 29,63	0,001
17	10	2,40	0,15	7	1,53	0,17	+ 36,25	0,001
18	8	2,50	0,19	5	1,45	0,16	+ 42,00	0,001
19	6	2,35	0,18	5	1,46	0,14	+ 37,87	0,001
20	6	2,30	0,24	6	1,66	0,15	+ 27,83	0,001
21	8	2,25	0,14	4	1,70	0,19	+ 24,45	0,001
22	5	2,44	0,10	4	1,84	0,14	+ 24,59	0,001
23	7	2,40	0,17	7	1,75	0,15	+ 27,08	0,001
24	6	2,29	0,16	6	1,76	0,20	+ 23,15	0,001
25	9	2,42	0,21	4	1,62	0,17	+ 33,06	0,001
26	4	2,36	0,18	7	1,67	0,12	+ 29,24	0,001
27	8	2,56	0,17	10	1,60	0,15	+ 37,50	0,001
28	8	2,44	0,20	11	1,62	0,14	+ 33,61	0,001
92					87	Ø 31,25		

Tab. 10: Hydroxylapatitgehalt im Bereich des distalen Unterarmes gesunder Probanden im Alter von 16 bis 28 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s, absolut und in %), und das Verhältnis des Mineralgehaltes beider Geschlechter zueinander. Das Signifikanzniveau wurde entsprechend gleichen Varianzen nach dem Zweistichproben-t-Test für unabhängige Zufallsstichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten berechnet. Nach dem Vorzeichentest von DIXON und MOOD wird die 0-Hypothese ($H_0: \mu_d = 0$) auf dem 0,5 % Niveau abgelehnt, die Stichproben entstammen also unterschiedlichen Grundgesamtheiten ($\mu_d \neq 0, p = 0,005$).

2.6 Knochenweite in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Bei 456 Probanden zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr wurden die Knochenweiten (äußere Durchmesser von Tibia + Fibula bzw. Radius + Ulna) am 1/3-Meßpunkt röntgenologisch (Film-Fokus-Abstand 110 cm) sowie parallel mit dem Knochenmineralgehalt absorptiometrisch bestimmt (Abb. 20, Tab. 12 und 13).

Die Röntgenmessungen ergaben für die untere und obere Extremität folgende Werte: im Alter von 2 Jahren beträgt der Knochendurchmesser an der *u n t e r e n* männlichen Extremität 1,85 cm, während der Durchmesser bei den gleichaltrigen Mädchen nur 1,75 cm beträgt; er liegt damit um 5,4 % unter der Weite für Jungen. Bis zum 15. Lebensjahr kann bei beiden Geschlechtern an der unteren Extremität ein nahezu linearer Anstieg des Knochendurchmessers beobachtet werden, der bei den Jungen im 15. Lebensjahr 3,50 cm, bei den Mädchen nur 3,00 cm erreicht. Die Knochenweite der Mädchen liegt an der unteren Extremität zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr durchschnittlich 7,30 % niedriger als bei den Jungen.

Etwas andere Verhältnisse liegen an der *o b e r e n* Extremität vor. Bis zum 6. Lebensjahr weisen Jungen und Mädchen annähernd gleich große Knochendurchmesser auf (Jungen 1,65 cm, Mädchen 1,60 cm). Vom 6. bis zum 15. Lebensjahr liegt der Knochendurchmesser der Mädchen durchschnittlich 3,7 % unter dem der Jungen. Die Knochenweite erreicht bei 15-jährigen Jungen an der *o b e r e n* Extremität 2,56 cm, bei Mädchen 2,25 cm.

Bei nahezu linearem Anstieg des Knochendurchmessers bis zum 15. Lebensjahr besteht bei beiden Geschlechtern an unterer wie oberer Extremität insgesamt eine Differenz zugunsten der Jungen, die mit zunehmendem Alter größer wird. Ist die Knochenweite an der unteren weiblichen Extremität zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr durchschnittlich um 7,9 % geringer als bei den Jungen, finden sich an der oberen Extremität nur um 4,1 % größere Durchmesser bei den Knaben. Die Standardabweichungen liegen sowohl für die Messungen am Unterschenkel wie auch am Unterarm bei beiden Geschlechtern in der gleichen Größenordnung.

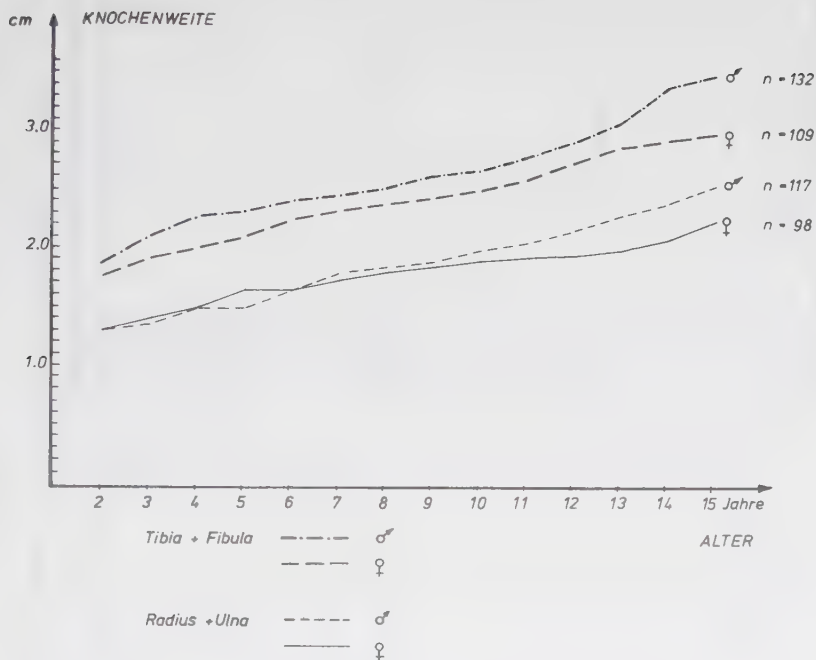


Abb. 20:

Knochenweite an unterer (Tibia + Fibula) und oberer (Radius + Ulna) Extremität gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren. Die Bestimmung der Knochenweite erfolgte röntgenologisch am Drittel-Meßpunkt.

ALTER	Unterschenkel		Unterarm	
2	0,40	0,33	0,26	0,25
3	0,43	0,32	0,38	0,28
4	0,45	0,41	0,37	0,36
5	0,47	0,46	0,37	0,33
6	0,54	0,50	0,40	0,40
7	0,60	0,57	0,41	0,43
8	0,66	0,64	0,44	0,42
9	0,66	0,66	0,49	0,44
10	0,79	0,67	0,52	0,44
11	0,80	0,68	0,56	0,44
12	0,77	0,65	0,56	0,57
13	0,74	0,73	0,63	0,66
14	0,81	0,89	0,65	0,65
15	0,88	0,90	0,67	0,65
Ø	0,64	0,60	0,48	0,45

Tab. 11: Mineralgehalt/Knochenweite an unterer und oberer Extremität gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

Aus den Abb. 12, 13, 19 und 20 geht hervor, daß sowohl die an der unteren und oberen Extremität gemessenen HA-Werte wie auch die Knochenweiten der Jungen während des größten Teils des Wachstumsalters über denen der Mädchen liegen. Werden Knochenmineralgehalt und Knochendurchmesser in Beziehung gesetzt (Abb. 21, Tab. 14 und 15), so ergeben sich an unterer wie oberer Extremität bei Jungen und Mädchen durchschnittliche Quotienten von etwa gleichen Größenordnungen (0,64 bzw. 0,60, 0,48 bzw. 0,45). Innerhalb der einzelnen Altersstufen sich größere Unterschiede dieses Quotienten. Bei Jungen und Mädchen liegt er am Unterschenkel bis zum 8. Lebensjahr unter dem Durchschnitt von 0,64 bzw. 0,60, am Unterarm bei Jungen bis zum 9. Lebensjahr unter 0,48 und bei den Mädchen bis zum 12. Lebensjahr unter 0,45. Im 10., 11. und 12. Lebensjahr weist der Quotient bei den Knaben um durchschnittlich 15 %, im 3. Lebensjahr sogar um 24 % höhere Werte auf als bei den Mädchen.

Knochenweiten an der u n t e r e n Extremität (Tibia + Fibula) gesunder Kinder vom 2. - 15. Lj.

ALTER (Jahre)	n ₁	$\bar{x}_1$	s ₁	n ₂	$\bar{x}_2$	s ₂	in %	2 p
2	10	1,85	0,15	7	1,75	0,16	+ 5,71	0,3
3	9	2,10	0,15	9	1,90	0,16	+ 10,53	0,01
4	11	2,25	0,12	9	2,00	0,13	+ 12,50	0,001
5	9	2,30	0,10	8	2,10	0,10	+ 9,52	0,001
6	12	2,40	0,09	5	2,25	0,05	+ 6,67	0,001
7	8	2,45	0,10	9	2,32	0,08	+ 5,60	0,01
8	17	2,52	0,05	10	2,37	0,03	+ 6,33	0,001
9	12	2,61	0,13	6	2,45	0,05	+ 6,53	0,02
10	7	2,65	0,13	7	2,50	0,15	+ 6,00	0,1
11	9	2,78	0,17	10	2,60	0,15	+ 6,92	0,025
12	13	2,92	0,12	5	2,75	0,07	+ 6,18	0,005
13	8	3,10	0,05	10	2,90	0,10	+ 6,90	0,001
14	10	3,40	0,15	6	2,95	0,10	+ 15,25	0,001
15	7	3,50	0,08	8	3,00	0,12	+ 16,66	0,001
142				109			Ø 8,26	

Tab. 12: Äußere Knochendurchmesser (Knochenweiten am distalen Unterschenkel (Tibia + Fibula) gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren. Angabe der Mittelwerte ($\bar{x}$), der Standardabweichungen (s) sowie der prozentualen Unterschiede zwischen den Geschlechtern; n = 251. Das Signifikanzniveau konnte für gleiche Varianzen nach dem Zweistichproben-t-Test für unabhängige Zufallsstichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten, bei ungleichen Varianzen (FISHER-BEHRENS-Problem) nach den Prüfquotienten von WELCH (1937) berechnet werden. Nach dem Vorzeichentest von DIXON und MOOD wird die 0-Hypothese ($H_0: \mu_d = 0$) auf dem 1 % Niveau abgelehnt, die Stichproben entstammen also unterschiedlichen Grundgesamtheiten ($\mu_d \neq 0, p = 0,01$).

Knochenweiten an der oberen Extremität (Radius + Ulna) gesunder Kinder vom 2. - 15. Lj.

ALTER (Jahre)	n ₁	$\bar{x}_1$	s ₁	n ₂	$\bar{x}_2$	s ₂	in %	2 p
2	6	1,30	0,09	9	1,30	0,05	± 0,00	
3	9	1,35	0,06	4	1,40	0,05	- 3,70	0,2
4	7	1,50	0,10	5	1,50	0,05	± 0,00	
5	11	1,50	0,02	6	1,65	0,15	- 3,33	0,1
6	9	1,65	0,07	12	1,60	0,07	+ 3,12	0,2
7	7	1,80	0,02	4	1,75	0,12	+ 2,86	0,4
8	9	1,85	0,06	8	1,80	0,07	+ 2,77	0,6
9	7	1,90	0,05	7	1,85	0,10	+ 2,70	0,3
10	13	2,00	0,02	5	1,90	0,17	+ 5,26	0,3
11	11	2,06	0,14	5	1,93	0,12	+ 6,74	0,1
12	10	2,18	0,17	8	1,95	0,04	+ 11,79	0,005
13	8	2,30	0,22	5	2,00	0,16	+ 15,00	0,025
14	8	2,40	0,17	10	2,10	0,12	+ 14,29	0,001
15	2	2,56	0,11	5	2,25	0,02	+ 13,77	0,05
117	93				ø 5,09			

Tab. 13: Äußere Knochendurchmesser (Knochenweiten) am distalen Unterarm (Radius + Ulna) gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren. Angabe der Mittelwerte ($\bar{x}$), der Standardabweichungen (s) sowie der prozentualen Unterschiede zwischen den Geschlechtern; n = 210. Das Signifikanzniveau wurde für gleiche Varianzen nach dem Zweistichproben-t-test für unabhängige Zufallsstichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten, bei ungleichen Varianzen (FISHER-BEHRENS-Problem) nach den Prüfquotienten von WELCH (1937) berechnet. Nach dem Vorzeichentest von DIXON und MOOD ist die 0-Hypothese ($h_0: \mu_d = 0$) auf dem 5 % Niveau abzulehnen, die Stichproben entstammen also unterschiedlichen Grundgesamtheiten ($\mu_d \neq 0$, $p = 0,05$).

Daraus läßt sich ableiten, daß im Verhältnis Knochenmineral/Knochenweite der Anteil des Minerals und damit die Konzentration mit zunehmendem Alter ansteigt, daß insgesamt ein Unterschied von durchschnittlich 24,5 % zwischen unterer und oberer Extremität zugunsten der unteren sowie von 6,5 % zwischen den Geschlechtern zugunsten der Jungen besteht und daß besonders große Unterschiede im Alter von 2 bis 3 Jahren an beiden Extremitäten, zwischen 10. und 12. Lebensjahr an der unteren und zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr an der oberen Extremität bestehen (Tab. 14).

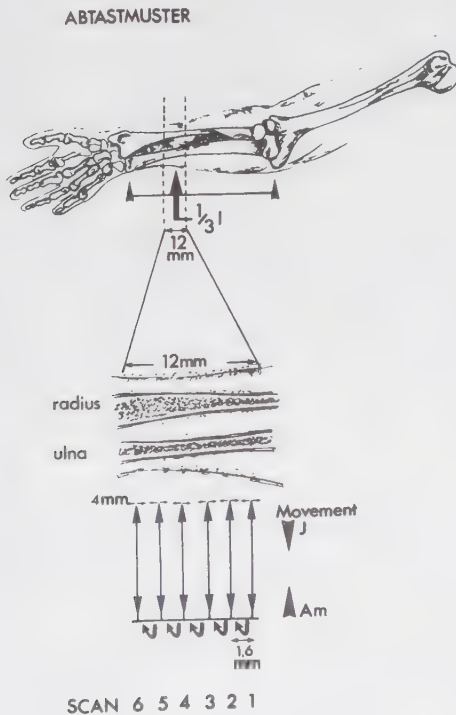


Abb. 22:

Abtastmuster eines Unterarmes im distalen Diaphysenbereich

ALTER (Jahre)	Unterschenkel				Unterarm				Unterschenkel			
	I		II		III		I		II		III	
	n_1	$\bar{x}_1$	n_2	$\bar{x}_2$	in %	n_1	$\bar{x}_1$	n_2	$\bar{x}_2$	in %	IV	in %
2	13	0,40	13	0,33	+ 21,21	12	0,26	13	0,25	+ 4,00	+ 53,84	+ 32,00
3	13	0,43	15	0,32	+ 21,87	16	0,38	12	0,28	+ 35,71	+ 13,16	+ 14,28
4	18	0,45	11	0,41	+ 9,76	16	0,37	14	0,36	+ 2,77	+ 21,62	+ 13,88
5	18	0,47	14	0,46	+ 2,17	25	0,37	13	0,33	+ 12,12	+ 27,02	+ 39,39
6	13	0,54	12	0,50	+ 8,00	11	0,40	11	0,40	$\pm$ 0,00	+ 35,00	+ 25,00
7	16	0,60	12	0,57	+ 5,26	15	0,41	13	0,43	- 4,88	+ 46,34	+ 32,56
8	22	0,66	15	0,64	+ 6,25	18	0,44	15	0,42	+ 4,76	+ 50,00	+ 52,38
9	24	0,66	13	0,66	$\pm$ 0,00	18	0,49	12	0,44	+ 11,36	+ 34,69	+ 50,00
10	14	0,79	13	0,67	+ 17,91	18	0,52	10	0,44	+ 18,18	+ 51,92	+ 52,27
11	13	0,80	16	0,68	+ 17,64	20	0,56	13	0,44	+ 27,27	+ 42,86	+ 54,54
12	14	0,77	15	0,65	+ 18,46	16	0,56	14	0,57	- 1,78	+ 37,50	+ 14,28
13	15	0,74	10	0,73	+ 1,37	12	0,63	16	0,66	- 4,76	+ 17,46	+ 10,60
14	17	0,81	6	0,89	- 9,87	11	0,65	12	0,65	$\pm$ 0,00	+ 24,61	+ 36,92
15	14	0,88	4	0,90	- 2,27	8	0,67	5	0,65	+ 3,07	+ 31,34	+ 38,46
					$\emptyset$ 8,41					$\emptyset$ 7,85	$\emptyset$ 34,81	$\emptyset$ 33,32

Tab. 14: Hydroxylapattigehalt/Knochenweite an distaler unterer Extremität (Tibia + Fibula, Radius + Ulna) gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren. Dargestellt sind die Quotienten aus den jeweiligen Mittelwerten der einzelnen Jahrgänge (I, II), sowie die prozentualen Unterschiede zwischen den Geschlechtern (III) bzw. zwischen unterer und oberer Extremität (IV). Nach dem Vorzeichentest von DIXON und MOOD entstammen die Stichproben (Unterschenkel, III; Unterarm, III) unterschiedlichen Grundgesamtheiten mit einem $p = 0,05$; die Stichproben (Unterschenkel/Unterarm, IV) mit $p = 0,001$ ebenfalls unterschiedlichen Grundgesamtheiten.

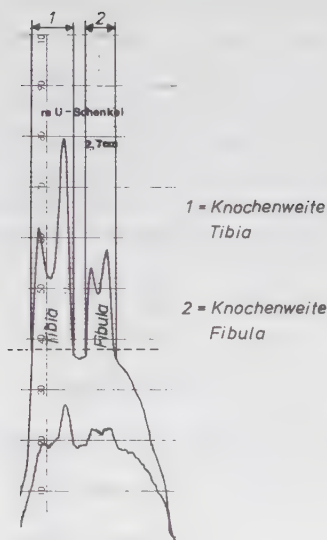


Abb. 23:

Densitometrische Bestimmung der Knochenweite. Die Gesamtknochenweite ergibt sich aus der Knochenweite der Tibia + der Knochenweite der Fibula. An der oberen Extremität setzt sich die Gesamtknochenweite aus Knochenweite Radius + Knochenweite Ulna zusammen. Gemessen wurde am Drittel-Meßpunkt.

2.7 Merkmalszusammenhänge und Merkmalsänderungen

Im folgenden werden die Zusammenhänge verschiedener Merkmale (Hydroxyl-Apatit-Gehalt, Knochenweite, Körpergewicht, Körpergröße, Extremitäten-Umfang) untereinander und in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht untersucht.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wird durch den Korrelationskoeffizienten r wiedergegeben, der als quantitatives Maß den linearen Zusammenhang erfaßt. Liegt eine strenge lineare Abhängigkeit vor, so nimmt r seinen höchsten (+ 1) bzw. niedrigsten Wert (- 1) an. Da in einer Population gleichaltriger Kinder Körpergröße, Gewicht, Extremitäten-Umfang, Knochenweite etc. eine gewisse Variabilität aufweisen, nimmt r tatsächlich einen Wert an, der

kleiner als 1 ist. Sämtliche biologischen Varianzen, wie unterschiedliche Körpergröße, bedingt durch übermäßiges oder verzögertes Wachstum, unterschiedliche körperliche Aktivität etc. gehen in die Berechnung ein, so daß eine gleichmäßige Höhe des Korrelationskoeffizienten, besonders bei Kindern nicht erwartet werden kann. Großen Einfluß haben sog. "Ausreißer", d.h. Meßwerte von Kindern, die entsprechend ihrem Alter übermäßig groß oder klein, sonst aber normal entwickelt sind.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt nach der Formel:

$$r = \frac{s_{xy}}{\sqrt{SAQ_x \cdot SAQ_y}} = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \cdot \sum y}{n}}{\sqrt{\sum x_i^2 - (\sum x)^2/n \cdot \sum y_i^2 - (\sum y)^2/n}}$$

wobei

s_{xy} die Summe der Produkte $x \cdot y$,

SAQ_x die Summe der Abweichungsquadrate von x und

SAQ_y die Summe der Abweichungsquadrate von y

sind.

Die Regressionsgerade beurteilt die Änderung eines Merkmales in Abhängigkeit von einem anderen Merkmal, der Regressionskoeffizient b die Steigung dieser Geraden als die mittlere Änderung im Mittelwert des einen Merkmals (y), wenn man zu Beobachtungseinheiten übergeht, die im anderen Merkmal (x) eine Einheit größer sind. Die Steigung des Regressionskoeffizienten b ergibt sich aus

$$b = \frac{s_{xy}}{SAQ_x} \quad \text{mit} \quad s_{xy} = \sum xy - \frac{\sum x \cdot \sum y}{n}$$

(CAVALLI-SFORZA 1974, ÜBERLA 1974).

2.7.1 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Knochenweite

Die Korrelation zwischen HA-Gehalt und Knochenweite variiert stark zwischen oberer und unterer Extremität sowie zwischen beiden Geschlechtern. Die Korrelationen an der oberen Extremität der Mädchen liegt bei $r = 0,936$, bei Jungen bei $0,798$. An der unteren Extremität liegt der Korrelationskoeffizient r bei Jungen bei $0,850$, bei Mädchen bei $0,788$ (Abb. 24, 25).

2.7.2 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Der HA-Gehalt der u n t e r e n Extremität weist eine hohe Korrelation zum Körpergewicht auf. Der Korrelationskoeffizient r beträgt bei den Jungen $0,869$, bei den Mädchen $0,909$.

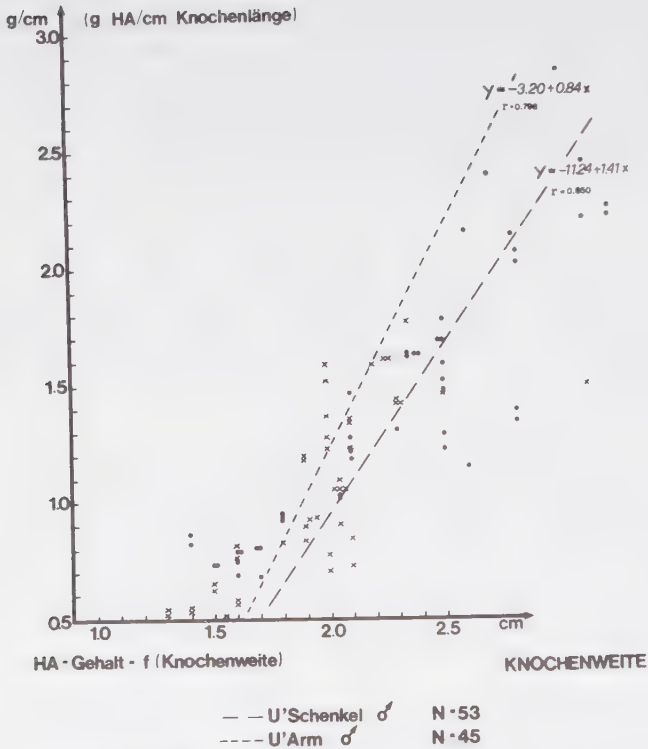
Bei adipösen Kindern fanden sich weder an der unteren noch an der oberen Extremität Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und dem Knochenmineralgehalt. Diese Kinder wurden bei unseren Bestimmungen nicht unter "normalen" Kindern geführt, da sie anhand ihres Übergewichts nicht in die TANNER-Gewichtstabellen paßten, die die Grundlage für unsere Einordnung in normale und übergewichtige Kinder bilden.

An der o b e r e n Extremität sind die Korrelationen bei beiden Geschlechtern mit $r = 0,850$ (Jungen) und $r = 0,841$ (Mädchen) fast gleich (Abb. 26 und 27).

2.7.3 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Körpergröße

Zwischen dem HA-Gehalt und der Körpergröße besteht eine hohe Korrelation. Die Körpergröße korreliert nach dem Gewicht von allen verwendeten Parametern am zuverlässigsten mit dem Mineralgehalt, sowohl an der oberen wie auch an der unteren Extremität. Bei den Mädchen ist die Korrelation größer als bei den Jungen: Unterschenkel (Mädchen) $r = 0,956$, Unterschenkel (Jungen) $r = 0,810$;

HA-GEHALT



HA - Hydroxylapatit

Abb. 24:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Knochenweite an unterer und oberer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

N = Anzahl der Messungen.

HA-GEHALT

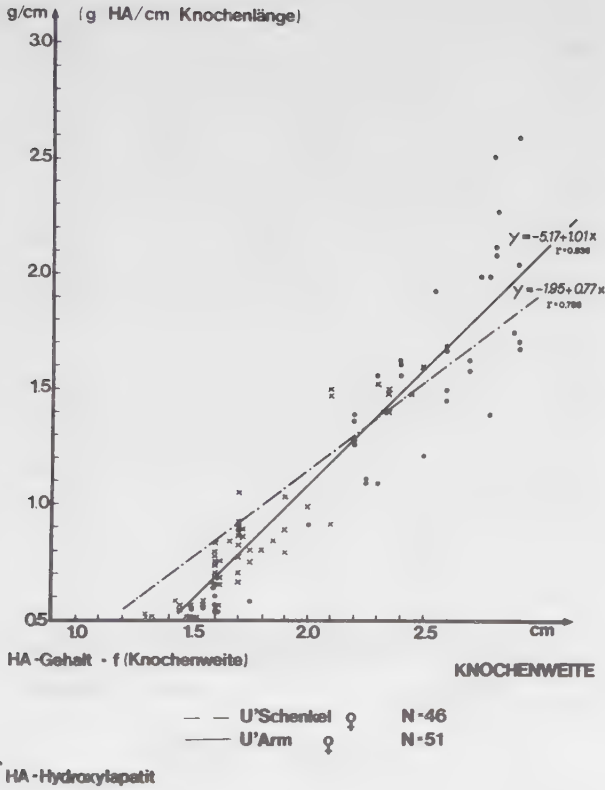


Abb. 25:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Knochenweite an unterer und oberer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

N = Anzahl der Messungen.

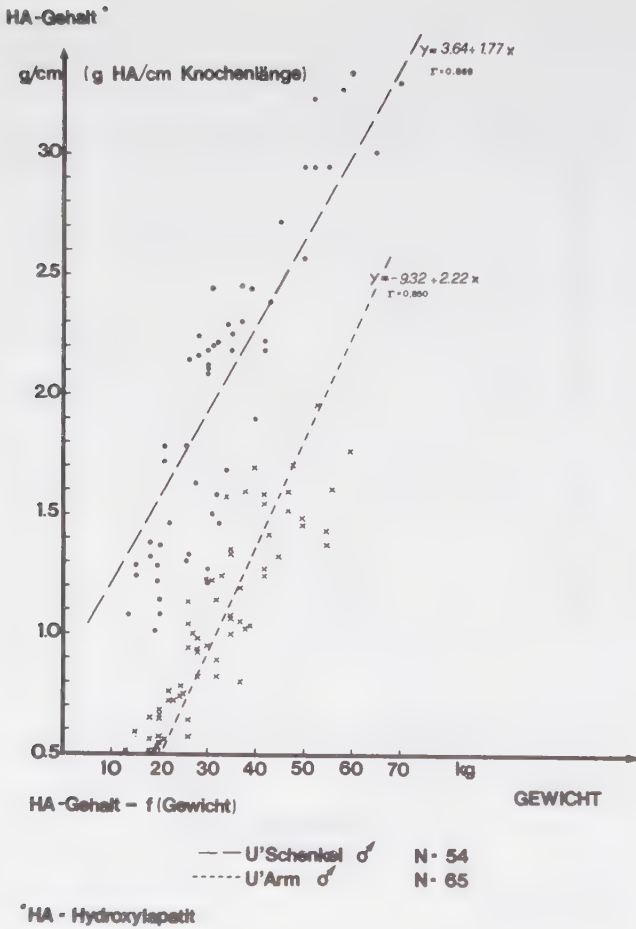


Abb. 26:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Körpergewicht an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren.
N = Anzahl der Messungen.

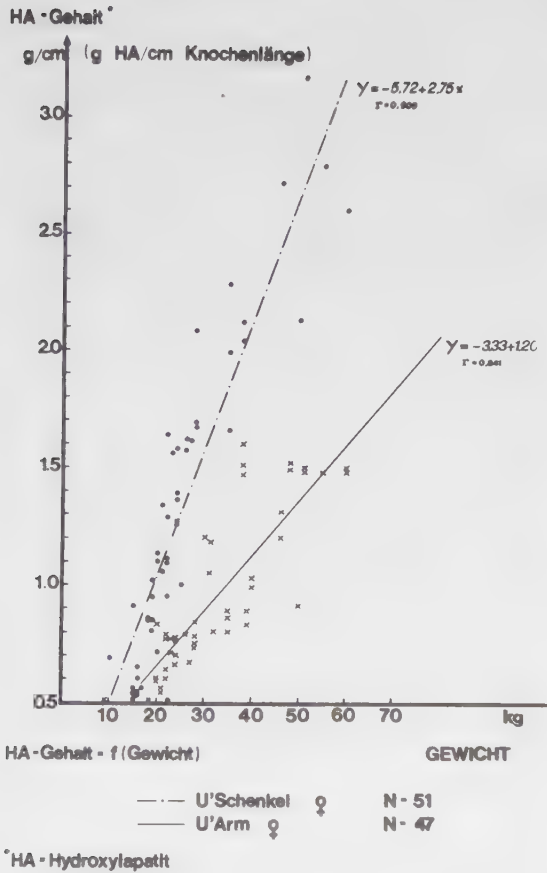


Abb. 27:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Körpergewicht an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

N = Anzahl der Messungen.

Unterarm (Mädchen) $r = 0,839$, Unterarm (Jungen) $r = 0,829$
(Abb. 28 und 29).

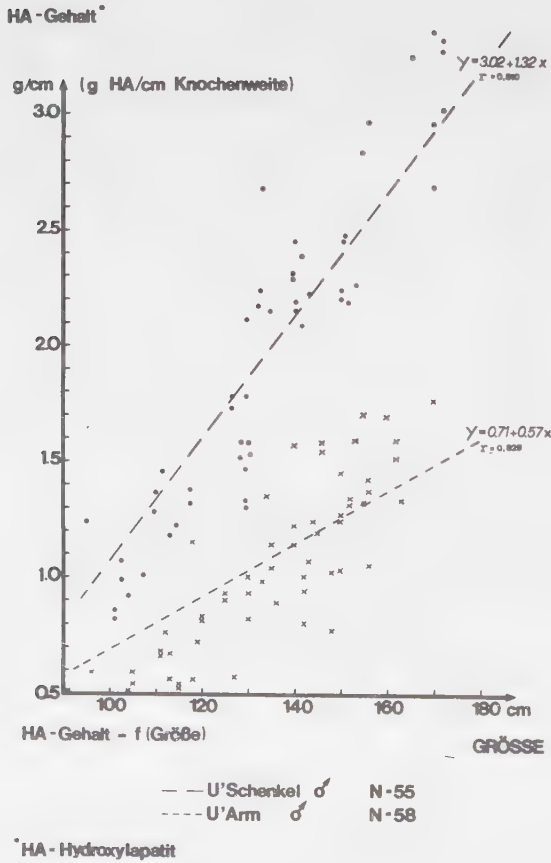
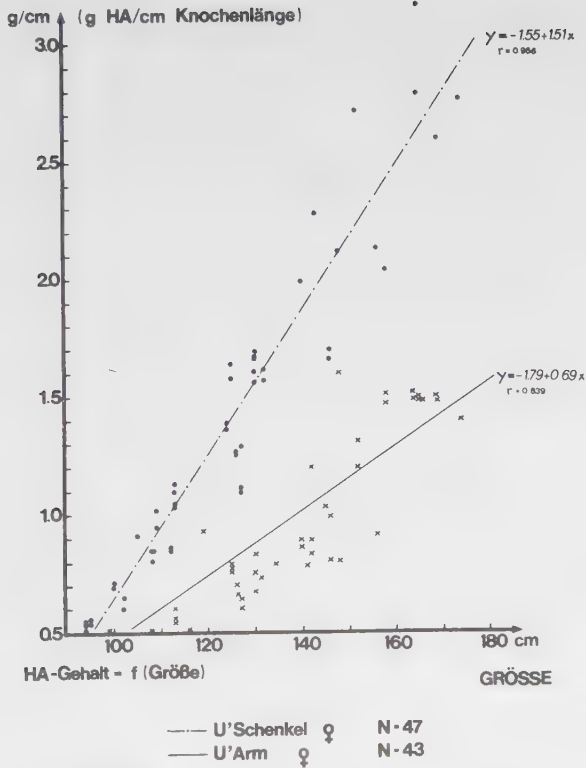


Abb. 28:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Körpergröße an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren

HA - Gehalt



HA - Hydroxylapatit

Abb. 29:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit von der Körpergröße an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

2.7.4 Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang

In den Abb. 30 und 31 sind die Korrelationen zwischen dem HA-Gehalt und dem Extremitäten-Umfang der oberen und unteren Extremität gesunder Kinder dargestellt.

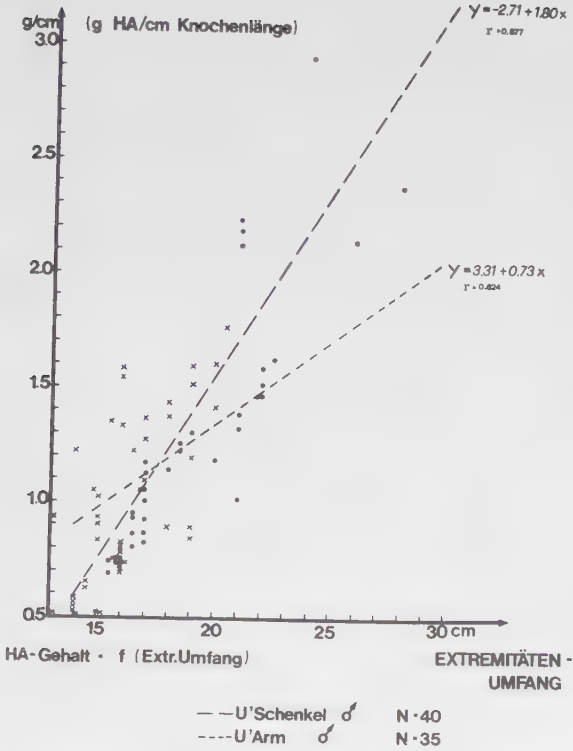
Der Mineralgehalt der *u n t e r e n* Extremität zeigt sowohl bei den Jungen wie auch bei den Mädchen eine hohe Korrelation zum Extremitäten-Umfang: bei den Jungen beträgt $r = 0,877$, bei den Mädchen $r = 0,922$.

Die Korrelation des Mineralgehaltes zum Extremitäten-Umfang an der *o b e r e n* Extremität ist bei den Jungen mit $r = 0,624$ und bei den Mädchen mit $r = 0,732$ sehr viel niedriger als an der unteren Extremität.

2.7.5 Knochenweite in Abhängigkeit vom Alter

Die Knochenweite wies bei unseren Messungen eine gute Korrelation zum Alter auf. Lediglich an der *u n t e r e n* Extremität liegt sie mit $r = 0,729$ niedriger (Mädchen). Neben dem Korrelationskoeffizienten fällt hier auch die Steigung *b* der *R e g r e s - s i o n s g e r a d e n* mit 1,20x stark aus der Reihe, während bei den Jungen der Anstieg der Geraden für obere und untere Extremität fast parallel verläuft, was für eine gleichartige Abhängigkeit der Knochenweite vom Alter spricht (Abb. 32 und 33).

HA-GEHALT *



* HA - Hydroxylapatit

Abb. 30:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren

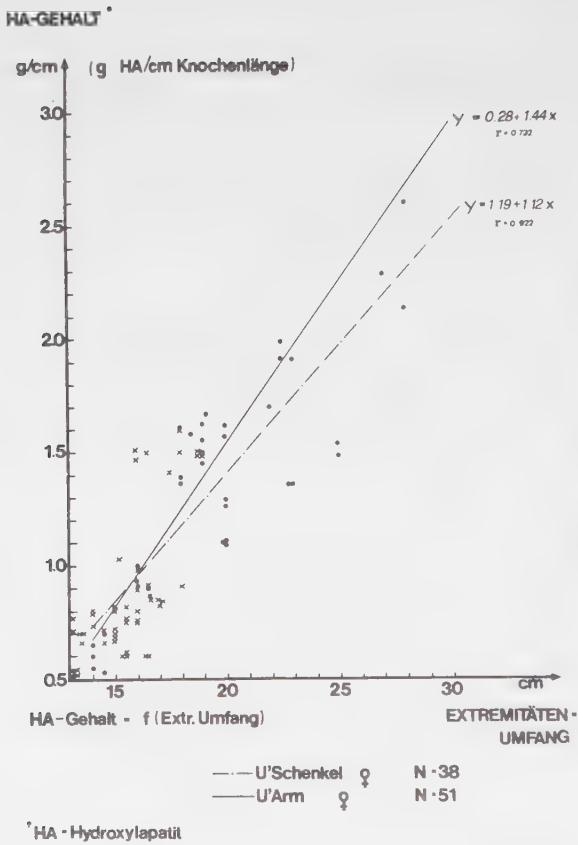


Abb. 31:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

KNOCHENWEITE

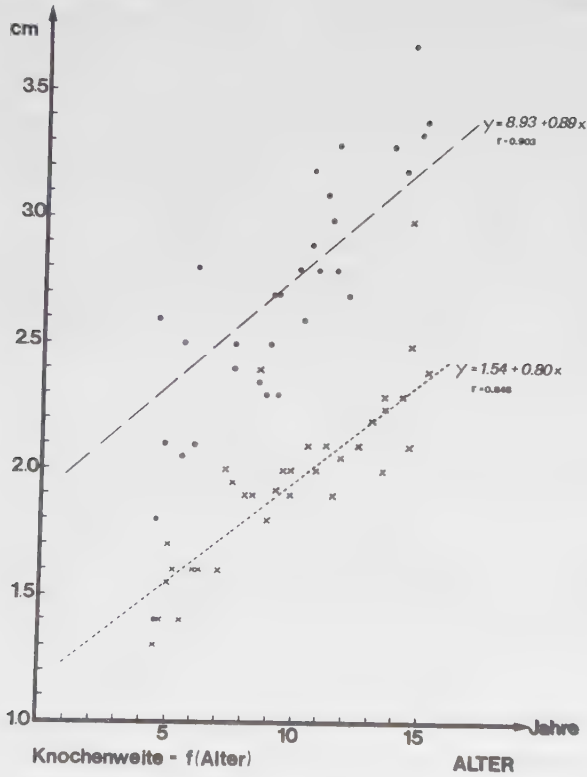


Abb. 32:

Knochenweite in Abhängigkeit vom Alter an oberer und unterer Extremität im Alter von 2 bis 15 Jahren

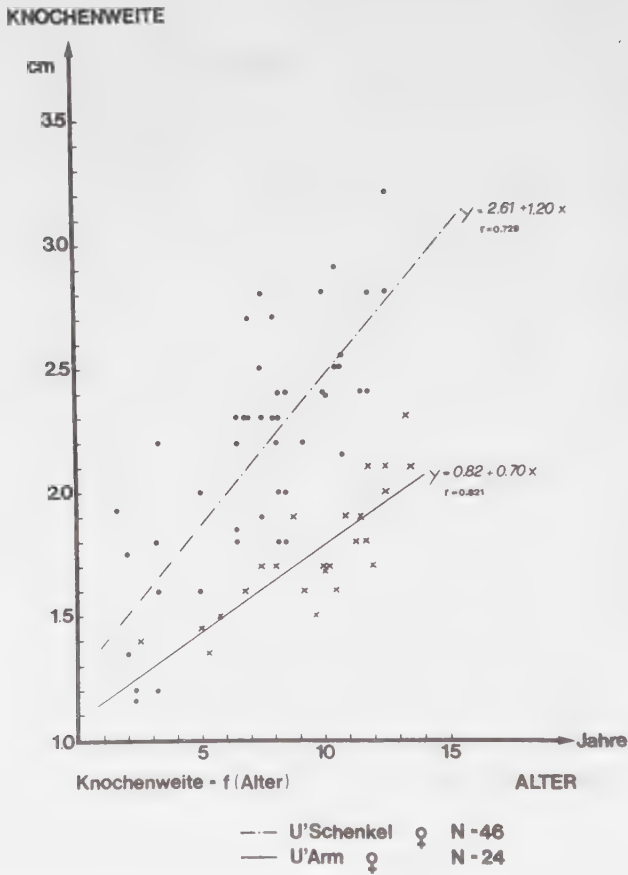


Abb. 33:

Knochenweite in Abhängigkeit vom Alter an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

2.7.6 Knochenweite in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang

Der Extremitäten-Umfang ist in erster Linie vom Ernährungszustand abhängig, in zweiter Linie erst von der Aktivität der betreffenden Person. Der Umfang der o b e r e n Extremität steht in keinem sichtbaren Zusammenhang mit dem Knochendurchmesser, die Korrelationskoeffizienten sind mit 0,607 bei den Jungen und mit 0,768 bei den Mädchen eher niedrig.

Die Korrelationskoeffizienten an der u n t e r e n Extremität sind dagegen sehr hoch (Jungen 0,818, Mädchen 0,914). Durch die regelmäßige Belastung beim Gehen entsteht eine Abhängigkeit des Knochendurchmessers vom Extremitäten-Umfang (Abb. 34 und 35).

2.7.7 Extremitäten-Umfang in Abhängigkeit vom Alter

Die Abb. 36 und 37 zeigen die Korrelationen zwischen dem Extremitäten-Umfang und dem Alter an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen und Mädchen.

Wie schon zum Mineralgehalt und zur Knochenweite zeigt der Extremitäten-Umfang auch zum Alter an der u n t e r e n Extremität eine hohe Korrelation (Jungen 0,878, Mädchen 0,916), während an der o b e r e n Extremität eine eher niedrige Korrelation zu beobachten ist (Jungen $r = 0,717$, Mädchen $= 0,631$).

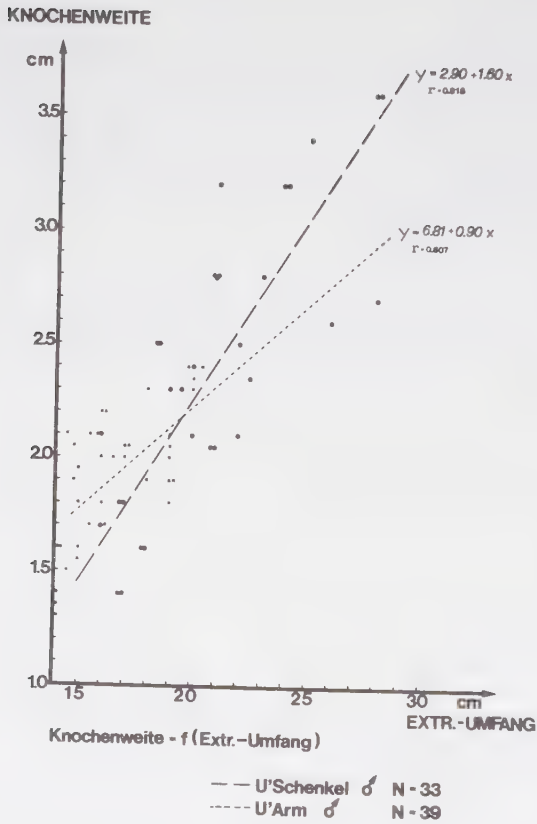


Abb. 34:

Knochenweite in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen im Alter von 2 bis 15 Jahren.

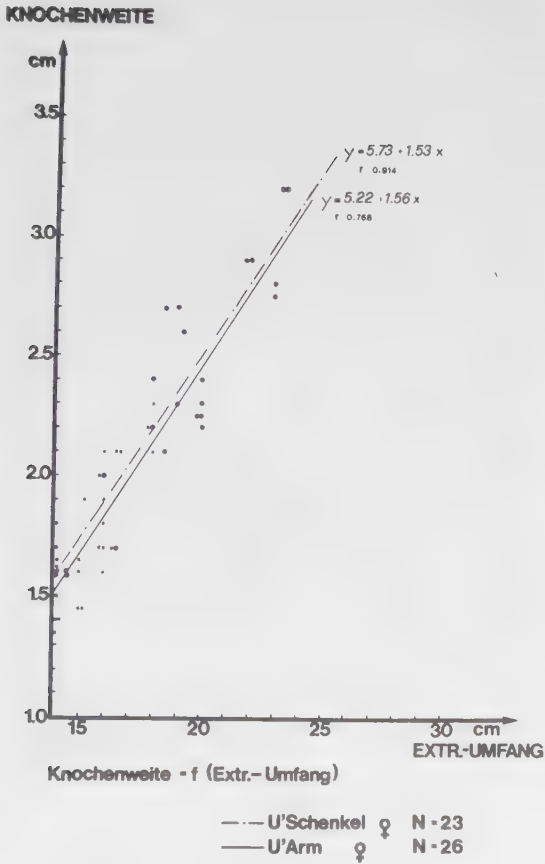
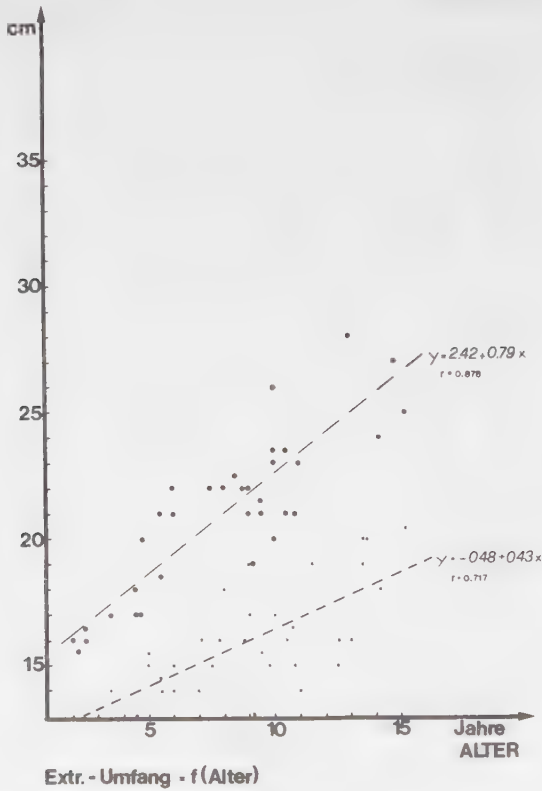


Abb. 35:

Knochenweite in Abhängigkeit vom Extremitäten-Umfang an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren

EXTR.-UMFANG



— U'Schenkel ♂ N=37
- - - U'Arm ♂ N=33

Abb. 36:

Extremitäten-Umfang in Abhängigkeit vom Alter an oberer und unterer Extremität gesunder Jungen

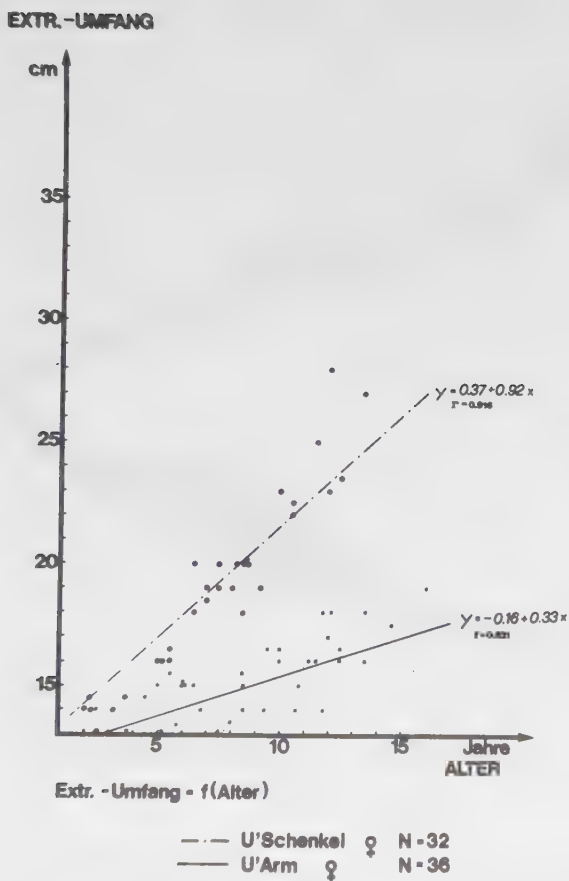


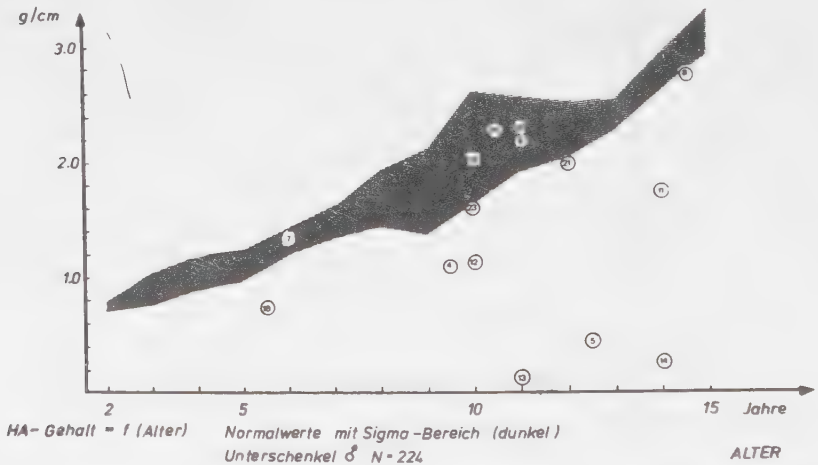
Abb. 37:

Extremitäten-Umfang in Abhängigkeit vom Alter an oberer und unterer Extremität gesunder Mädchen

2.8 Hydroxyl-Apatit-Gehalt kindlicher Patienten bei Grunderkrankungen nichttraumatischer Genese

An einem kleinen Patientengut von 26 Kindern mit zum Teil schweren Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese wurde der Knochenmineralgehalt im Bereich der distalen unteren und oberen Extremität gemessen (Abb. 38 bis 41).

HA-GEHALT (g HA/cm Knochenlänge)



4 - Osteogenesis imperfecta, 5 + 6 - STILL-Syndrom, 7 - Nephrose, 8 - Osteomyelitis, 11+12 - Minderwuchs
13+14 - Querschnittslähmung, 18, 19, 20, 21 - Hämophilie, 22, 23 - Leukose
(unf. Extr.)

Abb. 38:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Bereich des distalen Unterschenkels 2 bis 15jähriger Jungen mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese. Normwerte (+) gesunder Kinder gleichen Alters und Geschlechts gerastert.

HA-GEHALT (g HA/cm Knochenlänge)

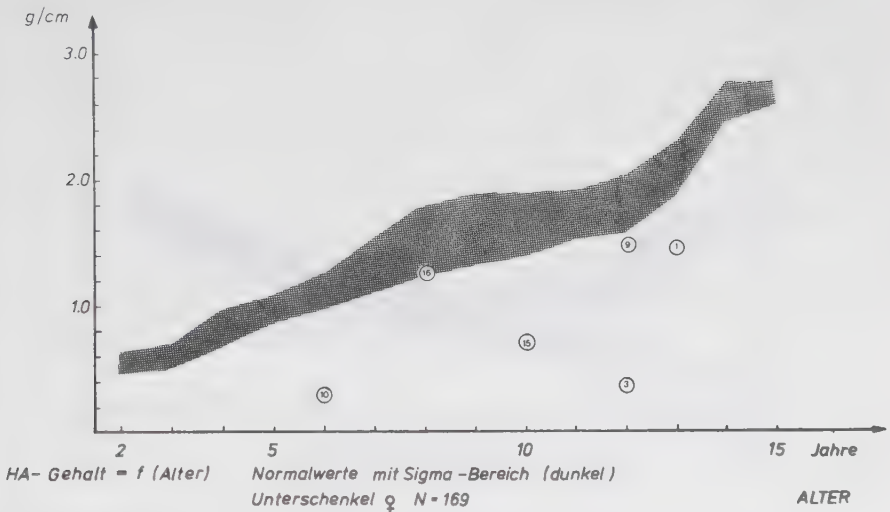


Abb. 39:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Bereich des distalen Unterschenkels 2 bis 15jähriger Mädchen mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese. Normwerte ($\pm 2\sigma$) gesunder Kinder gleichen Alters und Geschlechts gerastert.

Wie in den Abbildungen 38 und 39 an Beispielen dargestellt, liegen die gemessenen Hydroxyl-Apatit-Werte bei der Osteogenesis imperfecta (maximal - 47 %), dem Minderwuchs (maximal - 46 %) und der Querschnittslähmung bei Meningomyelocele (- 90%) am Unterschenkel der Jungen teilweise weit außerhalb des 2-Sigma-Bereiches. Grunderkrankungen wie der Morbus Still ergeben je nach Ausmaß der Erkrankung bzw. Therapie (Cortison) normale oder auch stark pathologische Werte (- 82 %). Die Mineralsalzbestimmung beim nephrotischen Syndrom, der Osteomyelitis*,

* Messungen der ehemals betroffenen Knochenregionen ergaben Hydroxyl-Apatit-Werte oberhalb des Normbereiches.

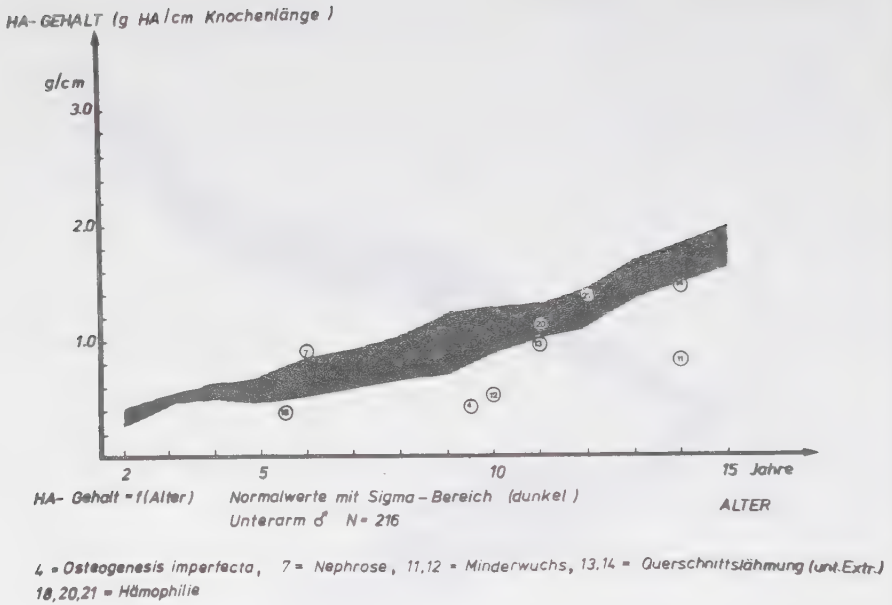


Abb. 40:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Bereich des distalen Unterarmes 2 bis 15jähriger Jungen mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese. Normwerte ($\pm \sigma$) gesunder Kinder gleichen Alters und Geschlechts gerastert.

der H ä m o p h i l i e und der L e u k ä m i e ergaben normale Werte bzw. einen Schwankungsbereich innerhalb der 2-Sigma-Grenzen. Ein Hämophiler wies ein Hydroxyl-Apatit-Defizit von - 46 % auf (nicht dargestellt).

Am U n t e r s c h e n k e l weiblicher Patienten mit gleichen Grunderkrankungen wurden pathologische Werte sowohl für den Morbus Cushing (- 33 %), die Osteogenesis imperfecta (maximal - 82 %), den Minderwuchs (- 54 %) und die Meningomyelocelen (- 58 %) gemessen, während der Hydroxyl-Apatit-Gehalt bei Dermatomyositis noch im Bereich der Sigma-Grenzen lokalisiert war. Durch den großen Streubereich der Altersgruppe

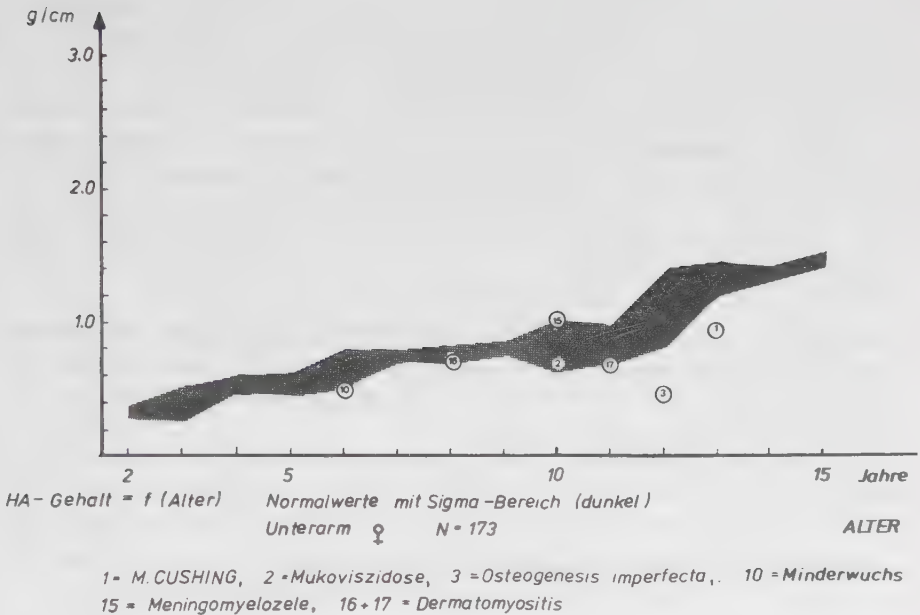


Abb. 41:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Bereich des distalen Unterarmes 2 bis 15jähriger Mädchen mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese. Normwerte ($\pm$ ♂) gesunder Kinder gleichen Alters und Geschlechts gerastert.

(12./13. Lebensjahr) lagen die Mineralgehalte beim Morbus Cushing wie bei der Osteomyelitis noch im 2-Sigma-Bereich.

Im Bereich des distalen Unterarmes männlicher Patienten (Abb. 40) ergaben die Hydroxyl-Apatit-Messungen pathologische Werte bei den Krankheitsbildern der Osteogenesis imperfecta (- 55 %) und des Minderwuchses (maximal - 50 %). Teilweise zeigten sich bei Lähmungen (MMC) der unteren Extremitäten (nicht dargestellt) erwartungsgemäß an der oberen als Folge überstarker Beanspruchung erhöhte Knochenmineralgehalte (bis zu + 38 %).

Patienten mit nephrotischem Syndrom bzw.

H ä m o p h i l i e wiesen Werte im Norm- bzw. 2-Sigma-Bereich auf; ein Hämophiler ein Mineraldefizit von - 37 % (> 2σ).

Am distalen Unterarm weiblicher Patienten (Abb. 41) ging nur die O s t e o g e n e s i s i m p e r f e c t a (- 63 %) mit deutlich pathologischen Werten einher, während die Hydroxyl-Apatit-Gehalte beim M i n d e r w u c h s , den M e n i n g o m y e l o c e l e n und der D e r m a t o m y o s i t i s in der Norm (± 1σ) lagen.

Bei der M u c o v i s c i d o s e ergaben die Mineralmessungen teilweise Werte im unteren 2-Sigma-Bereich (nicht dargestellt), beim M o r b u s C u s h i n g (NNR-Hyperplasie) Werte um 25 % unter denen gesunder Kinder.

Drei Patienten mit M i n d e r w u c h s (unterschiedlicher Genese), die wie oben angegeben, bezogen auf das Alter stark erniedrigte Mineralgehalte aufwiesen, zeigten eine gute Korrelation zwischen Körpergröße und Hydroxyl-Apatit-Gehalt pro cm Knochenlänge.

3. Diskussion

Die Voraussetzung für eine Beurteilung pathologischer Knochenmineralgehalte (Demineralisation) ist die Kenntnis physiologischer Werte in Abhängigkeit von Lokalisation, Lebensalter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Knochenweite.

Durch die oben genannten Untersuchungen galt es, Normwerte zu erstellen, mit deren Hilfe der Umfang immobilisationsbedingter posttraumatischer Skelettveränderungen im Kindesalter anhand densitometrischer Mineralsalzbestimmungen möglich, wo sie am günstigsten und mit welcher Genauigkeit und Strahlenbelastung sie durchzuführen sind.

Die Forderungen an die Messungen selbst, schnell, nicht unangenehm oder schmerzhaft, beliebig oft wiederholbar und ohne Schädigung für den wachsenden Organismus, dabei aussagekräftig, ausreichend genau und reproduzierbar zu sein, sind durch diese Methode erfüllt.

Bei einer reinen M e ß d a u e r von 40 Sekunden pro Überlauf (Scan) und 6 Scans für eine Dichtemessung an den angegebenen Meßorten ergab die absorptiometrische Hydroxyl-Apatit-Messung an einer Extremität eine Dauer von maximal 4 Minuten. Zuzüglich Markierung, Lagerung und Fixierung resultieren insgesamt ca. 10 Minuten pro Untersuchung e i n e r Extremität. Während diese Zeitspanne für größere Kinder durchaus erträglich war, wurden Kleinkinder oft ungeduldig, was sich u.a. in motorischer Unruhe äußerte. Zusätzliche Schwierigkeiten bei der Lagerung und Fixierung führten dann auch dazu, daß Kinder unter 2 Jahren auf keinen Fall und im 2. und 3. Lebensjahr nur in beschränktem Umfang exakt gemessen werden konnten. Damit wurden allerdings Altersstufen erfaßt, die in der bisher einzigen in etwa systematischen Studie von MAZESS und CAMERON (1971, ab dem 6. Lebensjahr) noch ausgelassen worden waren.

Aus den reinen Meßzeiten, d.h. der Durchstrahlungsdauer mit den Isotopen ^{125}J und ^{241}Am ließ sich eine maximale Strahlenbelastung von $105 \times 10^{-2} \text{ g Rad/Dichtemessung}$ bei Messung zweier

Extremitäten (absorbierte Energie an zwei Extremitäten) errechnen. Wird dieser Betrag mit der Belastung durch zwei Extremitäten-Röntgenaufnahmen - ohne Verstärkerfolien, wie es routinemäßig üblich ist - verglichen, so liegt er gegenüber 320 g Rad um mindestens den Faktor 3×10^{-2} niedriger und ist damit, auch bei mehrmaliger Wiederholung, zu vernachlässigen. Da es sich um kleine Bestrahlungsfelder (Größenordnung Quadratmillimeter) handelt, braucht die Streustrahlung ebenfalls nicht ins Kalkül gezogen werden.

Neben den in der Praxis nicht durchführbaren direkten Messungen gilt die D i c k e n b e s t i m m u n g (Durchmesser) von Extremitätenknochen durch Röntgenstrahlen als die genaueste, wenngleich NILSSON und WESTLIN (1974) noch eine Abweichung von ca. 10 % angeben. Unsere röntgenologischen Weitenbestimmungen ergaben direkt ermittelten Daten gegenüber eine Abweichung von durchschnittlich 1,71 % ($s = 1,19$).

Die R e p r o d u z i e r b a r k e i t von Knochenmineralbestimmungen an kindlichen Extremitäten ist wegen des durch das Wachstum bedingten ansteigenden Mineralsalzgehalt prinzipiell, durch motorische Unruhe und schlechtere Fixierungsmöglichkeiten zusätzlich mit einer erheblichen Unsicherheit belastet. Eine Angabe unveränderter Reproduzierbarkeit für das gesamte Kindesalter (2 bis 15 Jahre) ist daher praktisch nicht möglich. Erst mit zunehmendem Alter wird der Meßfehler dank der sich kaum verändernden Hydroxyl-Apatit-Gehalte und besserer Fixation der Extremitäten kleiner.

Unsere Vergleichsmessungen am gleichen Probanden wurden daher an Erwachsenen durchgeführt. Die dabei ermittelte Reproduzierbarkeit zwischen 1,46 und 2,01 % kann in die Angaben anderer Untersucher (siehe Kap. C, 2.7 "Reproduzierbarkeit") sehr wohl eingeordnet werden.

Die an gesunden Kindern beiderlei Geschlechts durchgeführten absorptiometrischen Mineralgehaltsbestimmungen wurden als Hydroxyl-Apatit-Werte pro cm Knochenlänge (HA-Längenwerte) gewonnen. Diese Meßgröße ist für Verlaufsmessungen besonders geeignet, da bei

unveränderter Patienten- und Meßgeometrie allein die Reproduzierbarkeit bzw. die unsystematische Fehlerbreite wichtig wird (RASSOW, 1969). Durch zusätzliche Bestimmung des Knochenquerschnittes ist sie auch zur Festlegung von Normwerten geeignet.

Dem Vergleich unserer Meßwerte mit den Ergebnissen anderer Untersucher sind insofern Grenzen gesetzt, als die Meßwerte z.T. nicht wie bei unseren Untersuchungen im HA-Längenwert (g/cm), sondern im HA-Volumenwert (g/cm³ bzw. mg/ml) angegeben sind (NILSSON 1966, CAMERON 1970). Eine Umrechnung der HA-Längenwerte in die HA-Volumenwerte und umgekehrt ist nicht möglich (RASSOW und STRÜTER, 1969). Aus diesem Grund können nur der Anstieg, die Abnahme und der Verlauf des HA-Gehaltes in den einzelnen Altersstufen mit den Ergebnissen anderer Untersucher verglichen werden, nicht aber der absolute Mineralgehalt.

Für die Darstellung von Normbereichen ist es wichtig, eventuelle Unterschiede des Knochenmineralgehaltes zwischen rechter und linker Extremität zu erfassen, um die Fehlereinflüsse auf das Meßergebnis nicht zu vermehren. In den oben genannten Untersuchungen von MAZESS und CAMERON (1971) wurden Unterschiede im Mineralgehalt vergleichbarer Extremitäten nicht berücksichtigt. JOHNSTON und SMITH sowie DEISS (1966) ermittelten bei Erwachsenen zwar unterschiedliche Mineralgehalte an rechtem und linkem Unterarm, doch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Nur zwischen "dominierender" und kontralateraler oberer Extremität von Sportlern konnten NILSSON und WESTLIN (1971) Differenzen des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes von durchschnittlich 2 % zugunsten der mehr belasteten nachweisen.

Unsere Messungen an Kindern ergaben sowohl an oberen wie unteren Extremitäten keine signifikanten Unterschiede des Knochenmineralgehaltes, unter Berücksichtigung der bevorzugten Extremität allerdings bei beiden Geschlechtern einen höheren HA-Gehalt zugunsten der dominierenden Extremität.

Bei unseren Untersuchungen konnte an 178 von 193 gemessenen Personen (= 92,2 %) eine Abweichung im HA-Gehalt zwischen dominierender und kontralateraler Extremität festgestellt werden. Die

o b e r e dominierende Extremität wies gegenüber der kontralateralen Seite bei Jungen einen um 4,77 % ($\pm 2,96$ %) höheren Mineralgehalt auf, bei Mädchen um 4,91 % ($\pm 2,83$ %). An der u n t e r e n Extremität der Jungen ermittelten wir einen um 2,95 % ($\pm 1,93$ %) höheren HA-Gehalt der dominierenden Extremität, bei den Mädchen um 2,68 % ($\pm 2,17$ %). Bei keinem der Probanden, die vor der Messung nach ihrer dominierenden Extremität befragt wurden, wies diese einen niedrigeren Mineralgehalt auf als die kontralaterale Extremität.

Interessant erscheint der Unterschied an der u n t e r e n Extremität, da man hier nicht ausdrücklich von einer Mehrbelastung im Sinne einer R e c h t s - bzw. L i n k s f ü ß i g k e i t sprechen kann. Bei Kindern, die bei einer bestimmten sportlichen Betätigung, wie Fußballspielen, Springen usw. eine Extremität bevorzugt belasten, scheint dieser Unterschied verständlich. Bei den anderen Personen könnte eine unbewußte Mehrbelastung oder eine entsprechende cerebrale Zuordnung (Links- bzw. Rechtshirnigkeit) als Ursache in Frage kommen.

Die Kenntnis der Differenz zwischen dominierender und kontralateraler Extremität ist wichtig für Messungen des Knochenmineralgehaltes nach Immobilisation verletzter Extremitäten, da die frakturierte dominierende Extremität ihren vollen Mineralgehalt noch nicht wieder erreicht hat, wenn der Mineralgehalt auch bereits so hoch ist wie an der kontralateralen Seite. Umgekehrt muß man wissen, daß eine frakturierte, nicht dominierende Extremität den Knochenmineralgehalt der dominierenden Seite nicht zu erreichen braucht, um in seiner Stabilität und Bruchfestigkeit den Zustand v o r der Fraktur wieder erreicht zu haben.

In der Literatur stimmen die Angaben darin überein, daß Frauen einen niedrigeren Mineralgehalt des Skeletts aufweisen als Männer (JOHNSTON et al., 1968; SIGMON, 1970; SHAPIRO et al., 1972).

Bei seinen Untersuchungen an der kindlichen Ulna konnte SCHUSTER (1970) zwar keinen signifikanten Unterschied des HA-Gehaltes zwischen Jungen und Mädchen nachweisen (Standardabweichung 20 - 25 %). Unsere densitometrischen Messungen an distaler unterer und oberer

Extremität von 505 jugendlichen Probanden beiderlei Geschlechts ergaben jedoch für den Zeitraum von 2 bis 15 Jahren insgesamt einen signifikant höheren Mineralgehalt zugunsten der Knaben, um durchschnittlich 18 % am Unterschenkel bzw. 11 % am Unterarm. Bei einem Maximum von 33 % (untere Extremität, 3. Lebensjahr) fanden sich während der Wachstumsphase größte Differenzen zwischen dem 2. und 4. sowie dem 10. und 12. Lebensjahr bzw. an der oberen Extremität bei den 3-, 9-, 10-, 11-, 14- und 15-jährigen Jungen. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurden durchaus auch geringere, nicht signifikante Unterschiede gemessen (wie z.B. im 7., 8., 9. und 14. Lebensjahr an der unteren Extremität und an der oberen Extremität sogar in neun von vierzehn untersuchten Jahrgängen).

Nach der Pubertät zeigen sich demgegenüber zunehmend und ausnahmslos größere Unterschiede mit maximal 66 % im 18. Lebensjahr an der oberen Extremität und durchschnittlich 31 % bis zum 28. Lebensjahr.

Daraus läßt sich in der Tat in der Maßeinheit Hydroxyl-Apatit-Gehalt pro cm Knochenlänge ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts ableiten. Wird allerdings die - meist - geringere Knochenweite bei Mädchen berücksichtigt, und der Quotient aus

$$\frac{\text{Knochenmineralgehalt}}{\text{Knochenweite}}$$

für beide Geschlechter ermittelt, so ergibt sich nur ein Unterschied von durchschnittlich 8,4 % am Unterschenkel bzw. 7,8 % am Unterarm. Dabei fällt auf, daß bei den 14 und 15jährigen die Unterschiede zugunsten der Mädchen bestehen. Dieser Quotient

$$\frac{\text{Knochenmineralgehalt}}{\text{Knochenweite}}$$

hat bei Knaben und Mädchen vom 2. bis zum 15. Lebensjahr an der unteren Extremität mit durchschnittlich 0,64 bzw. 0,60 in etwa die gleichen Größenordnungen. Er steigt aber während des Wachstums parallel dem Hydroxyl-Apatit-Gehalt mit dem Alter an. Das entspricht einer schnelleren Zunahme des Mineralsalzgehaltes gegenüber dem Knochendurchmesser und damit einem Anstieg der HA-Konzentration vom Kleinkind zum Adoleszenten.

Für die Tatsache, daß besonders große Konzentrationsunterschiede

des Mineralsalzgehaltes zugunsten der Knaben im 2. und 3. sowie im 10., 11. und 12. Lebensjahr auftreten, kann derzeit keine Erklärung gegeben werden. Größere Konzentrationen der Mädchen mit 14 und 15 Jahren wiesen auf eine Abhängigkeit bzw. auf einen Zusammenhang mit der früher einsetzenden Pubertät beim weiblichen Geschlecht hin.

Mineralsalzunterschiede zwischen oberer und unterer Extremität zugunsten der tragenden unteren Extremität (durchschnittlich 35 bzw. 33 %) müssen als Ausdruck größerer Belastung an der u n t e r e n Extremität gewertet werden.

Entgegen den Untersuchungen SCHUSTERS (1970), der mit der Einisotopen-Methode unter Zugrundelegung von HA-Volumenwerten an kindlichen Ulnae eine Abnahme des HA-Gehaltes nach dem 8. und bis zum 14. Lebensjahr fand, ergaben unsere Messungen wie auch die von CAMERON (1970, obere Extremität, 6. bis 15. Lebensjahr) und SHAPIRO (1972) in der Maßeinheit HA-Gehalt/cm Knochenlänge sowohl an unterer wie oberer Extremität weitgehend lineare Anstiege des Knochenmineralgehaltes vom 2. bis zum 15. Lebensjahr. Dabei beträgt die prozentuale Zunahme pro Jahr in unserem Kollektiv für Jungen und Mädchen durchschnittlich 10 % (CAMERON 8,5 %). Überdurchschnittliche Werte (> 10 %) werden bei Jungen am Unterschenkel vom 2. bis zum 8. (mit Ausnahme des 4. Lebensjahres), im 9. und vom 13. bis zum 15. Lebensjahr, bei den Mädchen zwischen dem 3. und 8. bzw. dem 12. und 14. Lebensjahr (also ein Jahr früher) gefunden. An der oberen Extremität tritt eine entsprechende Mineralzunahme bei Jungen mit 2, 5, 8 bis 10 und 12, bei Mädchen mit 2, 3, 5, 6, 11 und 12 Jahren ein. Vergleichbare Befunde konnte CAMERON (1970) bei amerikanischen Kindern von 13 bis 14 (männlich) bzw. 14 bis 15 Jahren (weiblich) nachweisen.

Durch den früheren Pubertätsbeginn der Mädchen vor den Jungen tritt ein beschleunigtes Längenwachstum und, wie wir fanden, eine überdurchschnittliche Vermehrung des HA-Gehaltes bei weiterhin linear ansteigendem Knochendurchmesser ein. Entsprechend dem früheren Pubertätsende beim weiblichen Geschlecht verlangsamt sich sowohl das Längenwachstum wie auch die HA-Zunahme zu einem früheren Zeitpunkt. Beide Größen pendeln sich gegenüber dem männ-

lichen Geschlecht auf einem niedrigeren Niveau ein, was durch die Untersuchungen 16 bis 28jähriger gesunder Probanden gezeigt werden konnte.

Während der Kindheit wird das Wachstum fast ausschließlich vom Wachstumshormon (STH) bewirkt. Die Steroidhormone Oestradiol, Oestron, das Testosteron, das follikelstimulierende Hormon und das luteinisierende Hormon haben bis zur Pubertät keine zusätzliche Wirkung (Abb. 42).

Erst zu Beginn der Pubertät - d.h. bei Mädchen früher als bei Knaben - wird durch die verstärkte Freisetzung dieser Steroidhormone und von diesen besonders durch die Androgene die Hypophyse zu gesteigerter STH-Sekretion stimuliert und der pubertäre Wachstumsschub ausgelöst (BIDLINGMAIER 1975). Obwohl die Steroidhormone in geringerer Menge über das STH das pubertäre Wachstum induzieren, begrenzen sie es gleichzeitig durch ihre ansteigende Produktion (höhere Blutspiegel), die die STH-Wirkung unterdrückt und den Epiphysenschluß bewirkt. Ob dieser Mechanismus bei Jungen und Mädchen prinzipiell gleich, jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten abläuft, ist unklar. Möglicherweise spielt die Testosteron-Produktion beim Jungen im positiven wie die Oestrogen-Produktion beim Mädchen im negativen Sinne eine beeinflussende Rolle.

Zwischen den Standardabweichungen der Hydroxyl-Apatit-Mittelwerte - die zwischen 0,02 und 0,37 g/cm schwanken - und den Phasen verstärkter wie verlangsamter Mineralisation besteht keine Korrelation. Daraus folgt, daß die "Ausreißer", d.h. Kinder gleicher Altersstufen mit deutlichen Unterschieden in der körperlichen Entwicklung, im Körperbau, der Größe und dem Gewicht keinesfalls bestimmten Altersgruppen oder "Mineralisationsphasen" streng zuzuordnen sind. Mit zunehmendem Alter ist insgesamt eine Erweiterung der Streubereiche des Knochenmineralgehaltes und ein relatives Maximum zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr zu finden.

1971 überprüften MAZESS und CAMERON unter den veränderlichen Parametern chronologisches Alter, Skelettalter, Körpergröße, Körpergewicht und Knochenlänge auf ihre Aussagekraft bezüglich des Knochenmineralgehaltes, den sie an 322 gesunden Kindern im Alter von 6 bis

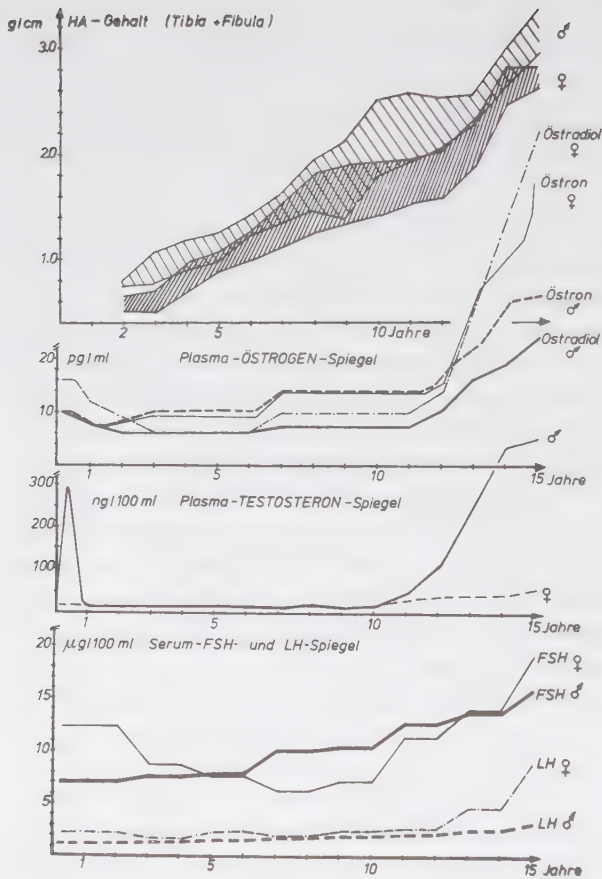


Abb. 42:

Hydroxyl-Apatit-Gehalt im Bereich der distalen Extremitäten, Oestrogen-, Testosteron-, FSH- und LH-Spiegel von Jungen und Mädchen während der ersten 15 Lebensjahre.

14 Jahren absorptiometrisch ermittelt hatten. Sie fanden dabei die besten Korrelationen (wie KROKOWSKI, 1974, am Erwachsenen) zwischen dem Hydroxyl-Apatit-Gehalt pro cm Knochenlänge und der Körpergröße bzw. dem Körpergewicht. Chronologisches Alter, Skelettalter und Knochenlängen (kompakter Knochen) stellten sich als ungeeignete

Parameter heraus, um Aussagen über den Knochenmineralgehalt bzw. Rückschlüsse darauf zuzulassen.

Unsere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse.

		HA-Gehalt/ Knochenweite	HA-Gehalt/ Körpergröße	HA-Gehalt/ Gewicht	HA-Gehalt Extr.-Umfang
		r	r	r	r
Jungen	U'Schenkel	0,850	0,810	0,869	0,877
	U'Arm	0,798	0,829	0,850	0,624
Mädchen	U'Schenkel	0,788	0,956	0,909	0,922
	U'Arm	0,936	0,839	0,841	0,732

Tab. 15: Korrelation (r) zwischen dem Hydroxyl-Apatit-Gehalt distaler unterer und oberer Extremität gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren und der Knochenweite, der Körpergröße, dem Gewicht sowie dem Extremitäten-Umfang

In vielen Versuchen prüften wir die Korrelation von Knochenweite, Körpergewicht, Körpergröße, Alter und Extremitäten-Umfang zum Knochenmineralgehalt. Dabei ergaben sich für die einzelnen Parameter unterschiedliche Korrelationen zum Knochenmineralgehalt (Tab. 15).

Der Grund für die Verwendung des Knochendurchmessers (Knochenweite) als Parameter zur Bestimmung der Korrelation zum Mineralgehalt ist seine Konstanz über einen langen Zeitabschnitt. Die Knochenweite ändert sich im Gegensatz zu den anderen verwendeten Parametern (Alter, Körpergröße, Gewicht, Extremitäten-Umfang) kaum. Im Erwachsenenalter bleibt der Knochendurchmesser konstant, im Kindesalter nimmt er zwar annähernd linear zu, aber doch sehr langsam. SMITH (1971) stellte fest, daß die Knochenweite während 8 Monaten konstant blieb, JOHNSTON et al. (1968) zeigten, daß sich der Durchmesser des Radius am adulten Skelett mit dem Alter nicht ändert. Zu dem gleichen Ergebnis kam MEEMA (1964), der gleichzeitig zeigen konnte, daß im Gegensatz zum Knochendurch-

messer die Kortikalisdicke nach Immobilisation abnimmt; nach BEVAN (1974) sind mehr als 80 % des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes in der Kortikalis lokalisiert. Nach STRANDJORD und LANZL (1969) weist ein Knochen mit gleichem Durchmesser, aber einer dünneren Kortikalis einen niedrigeren Absorptionskoeffizienten auf. SMITH und JOHNSTON (1972) ermittelten im kortikalen Bereich einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,8$ für den Quotienten

$$\frac{\text{Mineralgehalt}}{\text{Knochenweite}},$$

für den spongiösen Bereich betrug der Korrelationskoeffizient nur 0,4. Beim Vergleich alter Frauen mit physiologischem osteoporotischem Alterungsprozeß mit einer Gruppe von gleichaltrigen Frauen, bei denen klinisch eine pathologische Osteoporose festgestellt worden war, konnte SMITH (1971) keinen Unterschied im Knochendurchmesser ermitteln. Das heißt, daß die Demineralisation zwar die Dicke der Kortikalis vermindert, nicht aber den Knochendurchmesser selbst. Der Durchmesser bleibt sowohl bei Männern wie bei Frauen im Alter konstant, obwohl, wie SIGMON (1970) zeigte, der Durchmesser des weiblichen Femurs im Durchschnitt pro Alter geringer ist als der männliche. Dieser geringere Knochendurchmesser der Frauen verursacht den geringeren Mineralgehalt, der Quotient Mineralgehalt/Knochenweite ist gleich dem der Männer.

GOLDSMITH et al. (1971) verwenden den Quotienten

$$\frac{\text{Mineralgehalt}}{\text{Knochenweite}}$$

generell zur Bestimmung einer Osteoporose, wobei die Weite des Knochens radiologisch gemessen wird. SMITH et al. (1966) und SORENSON et al. (1967) ermittelten eine gute Korrelation zwischen Knochenmineralgehalt und Knochenweite; der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,8 für den kortikalen Bereich (siehe oben). Nach NILSSON und WESTLIN (1969) besteht zwar eine bessere Korrelation zwischen der Querschnittsfläche des Knochens und dem Mineralgehalt, aber es gibt keine geeignete Methode, um diese Fläche einfach und sicher bestimmen zu können.

Bei unseren Messungen betrug der Korrelationskoeffizient r für

$$\frac{\text{Mineralgehalt}}{\text{Knochenweite}}$$

an der oberen Extremität der Jungen 0,798, bei den Mädchen

0,936; an der u n t e r e n Extremität der Jungen 0,850, bei den Mädchen 0,788. Diese Koeffizienten entsprechen denen bei SMITH et al. und SORENSON et al..

MEEMA (1964) gibt bei der Bestimmung des Mineralgehaltes den o b e r e n Extremitäten den Vorzug, da bei den unteren Extremitäten der Mineralgehalt durch die Gewichtsbelastung bzw. deren Fehlen bei bettlägerigen Patienten beeinflusst werden kann. Dies ist zweifellos richtig, doch ist es von besonderer Bedeutung, bei einer Immobilisationsosteoporose nach einer Unter- oder Oberschenkelfraktur den Mineralgehalt der Vergleichsextremität zu messen. Dabei kommt es nicht auf Absolutwerte an, mit denen eine allgemeine Osteoporose diagnostiziert werden kann, sondern es werden Vergleichsmessungen angestellt, um den Demineralisationsgrad einer immobilisierten Extremität über einen längeren Zeitraum verfolgen zu können.

Eine hohe Korrelation fanden wir zwischen dem Hydroxyl-Apatit-Gehalt und dem Körpergewicht sowie der Körpergröße (siehe oben). Nach KROKOWSKI (1974) korreliert der HA-Gehalt im ganzen Skelett mit dem Körpergewicht, die Konzentration des HA-Gehaltes in den Extremitäten-Knochen dagegen korreliert besser mit der Körpergröße. NILSSON und WESTLIN (1969) dagegen sprechen von einer schlechten Korrelation zwischen Gewicht und dem Mineralgehalt. Dies trifft für das Kindesalter nicht zu, weil hier die Meßgrößen Körpergewicht und Körpergröße zum größten Teil noch in einem richtigen Verhältnis zum Lebensalter stehen. Bei adipösen Kindern ist es nicht möglich, das Körpergewicht in Korrelation zum Mineralgehalt zu setzen; hier muß man auf andere Größen zurückgreifen.

MAZESS und CAMERON (1970) sind der Ansicht, daß die Morphologie, Körpergröße und Gewicht, ein besserer Faktor zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes sind als das Alter.

Das Körpergewicht zeigt im Kindesalter nach unseren Messungen eine hohe Korrelation zum Mineralgehalt (Tab. 15); ähnlich hoch sind auch die Korrelationskoeffizienten zwischen dem HA-Gehalt und der Körpergröße.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter können das Körpergewicht und

die Körpergröße in Korrelation zum Hydroxyl-Apatit-Gehalt zur Erstellung von Normalwerten verwendet werden; diese Parameter ermöglichen eine bessere Beurteilung des Mineralzustandes in Extremitätenknochen als es das Alter allein imstande ist.

Zwischen dem E x t r e m i t ä t e n - U m f a n g und dem Mineralgehalt besteht nur an der u n t e r e n Extremität eine hohe Korrelation, an der o b e r e n Extremität sind die Korrelationskoeffizienten zu niedrig und zu unterschiedlich, so daß der Extremitäten-Umfang für die Bestimmung eines Mineralisationszustandes anhand der Korrelation zum Mineralgehalt oder zum Alter nicht geeignet erscheint. Der Extremitäten-Umfang ist in erster Linie vom Ernährungszustand, in zweiter Linie erst von der Bewegungsfreudigkeit der Kinder abhängig; ein überdurchschnittlicher Extremitäten-Umfang kann die Meßwerte des Mineralgehaltes erheblich verfälschen.

Wie im Abschnitt über die Ätiologie der Osteoporose dargelegt, existiert zwar eine Vielzahl von Hypothesen über den Mechanismus der zu einer Knochengewebsverminderung führt, doch bleibt die eigentliche Ursache in den allermeisten Fällen unbekannt (DAMBACHER et al., 1971).

Die von uns bisher untersuchten Kinder mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese geben trotz der kleinen Fallzahl erste Aufschlüsse zumindest über den Grad der Demineralisation. Trotz gleichermaßen ausgeprägter Knochenmineralminderung sind unterschiedliche pathogenetische Faktoren für ihr Zustandekommen verantwortlich.

Der H y p e r k o r t i z i s m u s, bedingt entweder primär durch vermehrte Cortisol-Produktion der Nebennieren oder sekundär durch eine Überproduktion von ACTH in der Hypophyse bzw. von ACTH-ähnlicher Wirkung sowie einer iatrogenen Zufuhr von Cortisol führt zu einer Deformierung der Wirbelkörper (sog. "Fischwirbel") und zu einer Osteoporose am ganzen Skelettsystem (WERNING und SIEGENTHALER, 1974). Der Knochengewebsschwund und damit die Demineralisation bei endogenem oder exogenem Hyperkortizismus sind im wesentlichen auf zwei Faktoren zurückzuführen:

- a) Durch übermäßige Gabe bzw. Produktion von Corticosteroiden oder ACTH wird die Fibroblasten- und Osteoblastenaktivität gemindert, die Matrix- und Kollagensynthese gestört und gleichzeitig die Knochenresorption beschleunigt.
- b) Nach den bisherigen Untersuchungen an Mensch und Tier können Corticoide die Sekretion des Wachstumshormons negativ beeinflussen. Obwohl noch keine endgültigen Resultate für das Kindesalter vorliegen, sprechen Tierversuche dafür, daß neben einer negativen Beeinflussung der Wachstumshormonsekretion auch eine verminderte Aktivität des entsprechenden Releasingfactors durch Corticosteroide erreicht werden kann. Aus den Wirkungen des Wachstumshormons mit
1. einer Steigerung der intestinalen Calcium-Resorption bei gleichzeitiger Steigerung der Calciumausscheidung,
 2. einer verstärkten Resorption des Phosphates und Bereitstellung für die gesteigerte Proteinsynthese und
 3. einer Stimulierung der Osteoblasten wäre damit die Ursache eines verminderten Hydroxyl-Apatit-Gehaltes bei Patienten mit endogenem bzw. exogenem Hypercortizismus möglicherweise zu suchen.

An Patienten mit C u s h i n g - S y n d r o m läßt sich eine verminderte STH-Sekretion nachweisen (ROOT, 1972), die sich nach einseitiger oder beidseitiger Adrenalektomie wieder normalisiert. Diese Hemmung der Wachstumshormonsekretion erklärt auch den Zwergwuchs bei Kindern, die eine Langzeitsteroidtherapie erhalten sowie den Kleinwuchs bei jungen Patienten mit Cushing-Syndrom, der gleichzeitig mit erniedrigten Hydroxyl-Apatit-Werten einhergeht. Da sowohl Knochenwachstum wie auch HA-Gehalt in gleicher Weise reduziert sind, besteht eine gute Korrelation zwischen Körpergröße und Knochenmineralgehalt.

Die M u k o v i s z i d o s e (zystische Fibrose) ist ein Erb-leiden mit autosomal-rezessivem Erbgang. Es handelt sich um eine Erkrankung der Schleimdrüsen der Mukosa des Intestinal- und des Respirationstraktes und der Schweißdrüsen. Der sezernierte Schleim ist zu mukoproteinreich und deshalb zu viskös und führt zu intra-kanalikulärer Obstruktion; der sezernierte Schweiß ist zu elektro-

lytreich infolge einer glandulären Rückresorptionsstörung von Na^+ und K^+ (Salzverlust).

Im Pankreas kommt es zur Verlegung der Ausführungsgänge mit der Folge einer Zystenbildung und Fibrose und zum Ausfall der für die Verdauung notwendigen Pankreasenzyme und letzten Endes zu einer für diese Krankheit charakteristischen Maldigestion; in der Hauptsache sind schon junge Säuglinge betroffen. Durch die Maldigestion (= quantitativer Mangel an Verdauungsenzymen. Dieser führt zu ungenügendem Nahrungsaufschluß im Magen-Darm-Kanal mit Entleerung von großen massigen, meist zersetzten Stühlen, häufig auch zu osmotischer Diarrhoe) kommt es zur Malabsorption der für das Skelettsystem wichtigen Mineralien. Allerdings ermittelten wir bei einer 10jährigen Patientin Mineralwerte wie bei gleichaltrigen gesunden Mädchen, der Mineralgehalt im Skelettsystem war nicht reduziert.

Bei der *Osteogenesis imperfecta*, der kongenitalen Osteoporose, erleiden die betroffenen Kinder bei der geringsten Belastung Frakturen, die erst nach Abschluß des Wachstums seltener werden. Ursache dieser Erkrankung ist eine Osteoblastenschwäche, die eine Bildung normaler Knochenmatrix verhindert. Die Knochen haben eine dünne Kompakta, wenig Spongiosa, viel Knochenmark und sind sehr zerbrechlich.

Die stark erniedrigten HA-Werte veranschaulichen die erhöhte Bruchgefahr bei diesen Kindern, denn die Knochenmineralwerte sind extrem erniedrigt (entsprechend den starken Schwankungen der individuellen Ausprägung treten meist nur die schweren Formen klinisch überhaupt in Erscheinung): an der oberen Extremität bleibt der Mineralwert bis zu 58 %, an der unteren Extremität sogar bis zu 82 % unter dem Wert gleichaltriger gesunder Kinder. Zusätzliche Immobilisation verstärkt den schon bestehenden Knochengewebsmangel (Hypostose).

Die akute Form der rheumatoiden Arthritis, das *STILL - Syndrom*, beginnt akut mit hohem intermittierendem Fieber, Lymphknoten- und Milz- sowie Leberschwellung und flüchtigem Exanthem. Pathologisch-anatomisch findet man entzündliche Veränderungen der

Synovia als die entscheidenden Veränderungen für die Arthritis, darüber hinaus ist das ganze mesenchymale Gewebe des Körpers betroffen: die Kortikalis im Diaphysenbereich der Wirbelsäule und der Extremitäten-Knochen ist unregelmäßig verdickt. Trotz dieser verdickten Kortikalis fanden wir bei einem 11jährigen Jungen Knochenmineralwerte, die den Normalwerten gleichaltriger gesunder Jungen entsprachen.

Ein zweiter 11jähriger Patient wies an der unteren Extremität einen um 50 % gegenüber gesunden Kindern erniedrigten Knochenmineralgehalt auf.

Beim nephrotischen Syndrom kann infolge einer Hypo- und Dysproteinämie - trotz vermehrter Eiweißsynthese im Kindesalter - eine verminderte Matrixbildung resultieren und zu Knochengewebsmangel bzw. Demineralisation wie auch Wachstumsrückstand führen. Enterale Calciumverluste im Ödemstadium bewirken nicht selten eine Hypocalcämie mit konsekutiver Steigerung der Nebenschilddrüsenaktivität.

Daß wir im Gegensatz zu SCHUSTER (1969, 1970, 1971) keine eindeutig pathologischen Befunde (Δ 2-Sigma) erheben konnten, findet seine Erklärung im Typ und im Ausmaß dieser Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung und in der Kortikoidtherapie, die bei allen 12 Patienten SCHUSTER's über einen Zeitraum von 6 - 42 Monaten durchgeführt worden war und zu z.T. schweren Cushingveränderungen geführt hatte. Hier treten zum Eiweißmangel und evtl. Hyperparathyreoidismus die oben genannten "Nebenwirkungen" des Kortisons hinzu, die nach Absetzen z.T. innerhalb von 8 - 10 Wochen wieder verschwanden.

Die Demineralisationen bei schweren chronischen rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Harnwegsanomalien und besonders bei Niereninsuffizienzen werden teilweise auf eine Vitamin-D-Resistenz mit nachfolgend verminderter Calcium-Resorption zurückgeführt (SCHUSTER, 1970). Eine Hyperphosphatämie führt jedoch auch hier zum reaktiven Hyperparathyreoidismus und Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption. Mesenchymale Aktivierung des Knochenmarks bewirkt eine Osteofibrose.

Da eine Beziehung zwischen der Nierenfunktion und derjenigen Vitamin-D-Dosis zu bestehen scheint, die notwendig ist, um die intestinale Calciumresorption zu verbessern, zeigt dieses Beispiel den Vorteil quantitativer Mineralsalzbestimmungen, die eine frühzeitige Erkennung von Osteopathien bei chronischen Nierenerkrankungen und damit eine frühzeitige Therapie ermöglichen.

Die extremen Entkalkungen bei teilweise oder vollständig gelähmten Kindern mit *Meningomyelocelen* (Mineralgehalt ca. 10 % des Sollwertes) beruhen auf dem Ausfall funktioneller Beanspruchung durch völlige oder teilweise Immobilisation mit Atrophie sämtlicher Gewebe der unteren Extremitäten. Das Fehlen piezo-elektrischer Stimulation führt zu gesteigertem Knochenabbau bei ungenügender Matrixbildung. Der Demineralisationsgrad verläuft dem Ausmaß der Lähmungen parallel. Die erhöhte Beanspruchung der oberen Extremität erklärt den z.T. überdurchschnittlich hohen HA-Gehalt in diesem Skelettabschnitt.

Die *Dermatomyositis* ist eine Bindegewebserkrankung, charakterisiert durch eine interstitielle Entzündung und Muskelfasernekrosen, bläulich-violetter Hautverfärbung des Gesichtes und über den Fingergelenken (PEARSON, 1967; SHY, 1962). Dabei kommt es zu einer Bindegewebsvermehrung mit Muskelfibrose, bei Beginn im Kindesalter auch zu Verkalkungen.

Die Knochenmineralwerte, die wir bei Messungen an zwei Mädchen im Alter von 8 und 11 Jahren fanden, lagen allerdings im Normbereich gesunder Kinder.

Der Mechanismus, der in mittelschweren und schweren Fällen zur Entkalkung der Knochen bei *Hämophilien* führt, ist bisher unbekannt. Ursachen für die Veränderungen, die vornehmlich in den gelenknahen Körperabschnitten (Epiphysen), später auch im gesamten Extremitätenbereich, besonders der stärker belasteten unteren Extremität, auftreten, sind aber sicher in den häufigen Immobilisationen und in der Gelenkregion in rezidivierenden intra-artikulären Blutungen mit nachfolgenden Ruhigstellungen zu suchen. Chronische Synovitiden verschlechtern die Resorption. Neben der Erhöhung des Gelenkinnendrucks führt eine progredient fortschreitende Hämarthrose zur Organisation von Blut im Kapselbereich,

Bindegewebswucherungen, Zerstörung des Gelenkknorpels und zu Knochenusuren. Kontrakturen, Fehlstellungen, Subluxationen mit fibröser Ankylose sind die Folge. Fehlwachstum und Wachstumsrückstand können auf atrophische Störungen im Bereich der Wachstumsfuge proximal und distal des Gelenkes zurückgeführt werden. Bei vier Jungen mit Hämophilie fanden sich keine Wachstumsverzögerungen oder -störungen an den Extremitätenknochen. Die Mineralwerte bei drei der vier Patienten entsprachen den normalen Werten dieser Altersstufe; bei dem vierten Patienten war der Knochenmineralgehalt sowohl an der unteren wie auch an der oberen Extremität um 33 % gegenüber gleichaltrigen gesunden Jungen erniedrigt. Die Hämophilie scheint sich erst dann im Mineralgehalt der Extremitäten-Knochen zu manifestieren, wenn der Grad der Gelenkveränderungen die Beweglichkeit der Extremitäten beeinflusst.

Die Leukämie ist eine maligne Erkrankung der blutbildenden Organe und befällt in erster Linie Kleinkinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren. Ein zweiter, aber weniger deutlicher Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 10 und 13 Jahren. Als akute Leukosen bezeichnet man rasch zum Tode führende Leukämieformen, die durch eine primitive uniforme Zellrasse der Hämatopoese das Knochenmark verdrängen. Das Knochenmark zeigt durch Überwuchern pathologischer Zellen ein uniformes Bild. Neben den unreifen Zellen sind oft nur wenige normale segmentkernige Granulozyten vorhanden, so daß der Eindruck einer Entwicklungslücke in der Granulozytenreihe entsteht. Infolge der Knochenmarksproliferation bei der akuten Leukämie können bei Kindern Knochenschmerzen auftreten.

Trotz der pathologischen Vorgänge im Knochenmark, bei denen die physiologischen Prozesse wie Osteoblastenreifung u.ä. gestört sind, fanden wir bei Kindern mit Leukämie Knochenmineralwerte, die innerhalb der Grenzen des Mineralsalzgehaltes gesunder gleichaltriger Kinder liegen. Pathologische Mineralsalzwerte sind offenbar erst bei fortgeschrittenen Fällen von Leukämie zu ermitteln. Zu diskutieren wäre auch, ob Remissionen und die Therapie Einfluß auf den pathologischen Knochenmarksbefund (in Bezug auf den Mineralgehalt) haben.

4. Zusammenfassung

Mit Hilfe der Gamma-Strahlen-Absorption (Zwei-Isotopen-Methode) wurden bei Untersuchungen an 505 Kindern beiderlei Geschlechts die Hydroxyl-Apatit-Normalwerte in Abhängigkeit von Alter, Knochenweite, Körpergröße, Gewicht und Extremitäten-Umfang ermittelt.

Gemessen wurde am Meßpunkt 1/3 der Radiuschaftlänge (vom Processus styloideus ulnae nach proximal) bzw. der Tibiaschaftlänge (vom Malleolus lateralis nach proximal) an unterer und oberer Extremität gesunder Jungen und Mädchen im Alter von 2 bis 15 Jahren. Der Anstieg des Knochenmineralgehaltes erfolgt annähernd linear, einige Altersstufen (Pubertät) weisen eine verstärkte Zunahme des Mineralgehaltes auf.

Der Anstieg des Hydroxyl-Apatit-Gehaltes in einem Jahr beträgt an unterer und oberer Extremität bei Jungen und Mädchen durchschnittlich 10 %.

Mädchen haben einen geringeren Knochenmineralgehalt als gleichaltrige Jungen, bedingt durch einen geringeren Knochendurchmesser. Der Quotient

$$\frac{\text{Mineralgehalt}}{\text{Knochenweite}}$$

ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich, d.h. beide Geschlechter weisen eine gleich hohe Konzentration an Hydroxyl-Apatit in den Extremitäten-Knochen auf.

Zwischen der dominierenden und der kontralateralen Extremität konnte ein Unterschied im Mineralgehalt festgestellt werden, der auf dem 5 %-Signifikanzniveau liegt: die dominierende Extremität (Rechts- oder Linkshänder) hatte sowohl an der oberen wie auch an der unteren Extremität einen höheren Knochenmineralgehalt.

Bei Messungen an der oberen Extremität gesunder männlicher und weiblicher Probanden zwischen 15 und 28 Jahren wurde der Anstieg des Knochenmineralgehaltes über das Kindesalter hinaus ermittelt. Bei den Männern erreicht der Knochenmineralgehalt an der oberen Extremität nach unseren Messungen mit dem 18. Lebensjahr den höchsten Wert, der bis etwa zum 28. Lebensjahr konstant bleibt;

bei den Frauen erreicht der Mineralsalzgehalt mit dem 22. Lebensjahr seinen maximalen Wert.

Die besten Korrelationen bestehen zwischen Knochenmineralgehalt und der Knochenweite, der Körpergröße und dem Gewicht, während der Extremitäten-Umfang in geringem Maße eine Korrelation zum Mineralgehalt aufweist.

Zur Bestimmung von Normalwerten bzw. ihrer Einordnung in pathologische oder nicht-pathologische Bereiche ist es notwendig, mehr als nur einen Parameter in Korrelation zum Mineralgehalt zu setzen, um ein zuverlässiges Ergebnis, bei dem alle biologischen Varianten berücksichtigt sind, zu erhalten.

In einem Kollektiv von 23 kranken Kindern mit Grunderkrankungen nicht traumatischer Genese wurden pathologische Knochenmineralgehalte gefunden: bei der Osteogenesis imperfecta, bei Querschnittslähmungen, bei Meningomyelocelen (immobilisationsbedingt), bei Minderwuchs (Stoffwechselanomalie).

Je nach Ausmaß der Erkrankung bzw. der Therapie (Cortison) fanden sich auch beim M.STILL bzw. beim CUSHING-Syndrom stark pathologische Mineralsalzwerte.

Innerhalb der 2-Sigma-Grenzen lagen die Mineralwerte beim nephrotischen Syndrom, der Osteomyelitis, der Hämophilie, der Dermatomyositis und der Leukämie.

5. Literaturverzeichnis

- ALBRIGHT, F. and REIFENSTEIN, E.C.: The parathyroid glands and metabolic disease.
Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
- ALBRIGHT, F., SMITH, P.H. and RICHARDSON, A.M.: Postmenopausal osteoporosis.
Its clinical features.
Amer.med.Ass. 116, 2465-2474, 1941.
- BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
5. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964.
- BASSET, C.A.L.: Biologic Significance of piezo-electricity.
Calif.Tiss.Res. 1, 1968.
- BENNINGHOFF, A.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
Bd. I-II; 5.Aufl., Urban & Schwarzenberg-Verlag, Berlin-München, 1954.
- BEVAN, J.A.: Bone mineral measurement in the clinical situation.
Miami Valley Laboratories, Cincinnati, Ohio 45247, USA 1974.
- BIDLINGMAYER, F., KNORR, D., BUTENANDT, O. and EHRT-WEHLE, R.: Plasma testosterone in male puberty.
Acta Endocrinologica 75, 1974.

- BÖRNER, W., GREHN, S.,
MOLL, E. und RAUH, E.:
Messung der Absorption des Finger-
knochens mit einem 125-Jod-Profil-
scanner. Quantitative Methode zur
Erkennung der Osteoporose.
Fortschr.Röntgenstr.110, 378-387,
1969.
- BOHR, H.:
On the loss of calcium during immo-
bilization. Symposium on Bone Mineral
Determinations.
Stockholm/Studsvik, 27-29 May, 1974.
- CAMERON, J.R.:
Physical methods of monotoreing
bone status.
Phys.med.Biol.15, 184, 1970.
- CAMERON, J.R. and
SORENSEN, J.A.:
Measurement of bone mineral by the
direct photon absorption method:
principles and instrumentation.
Progress in Methods of Bone Mineral
Measurement, Conference Bethesda,
1968. Also published as USAEC Report,
COO-1422-62, 1970.
- CAMERON, J.R. and
SORENSEN, J.A.:
A reliable measurement of bone mine-
ral content in vivo.
J.Nucl.Med. 268, 1967.
- CAMERON, J.R.:
Proceedings of bone measurement con-
ference. Chicago, Illinois.
United States Atomic Energy Commiss-
ion, CONF-700515, 1970.
- CAMERON, J.R. and
SORENSEN, J.A.:
Measurement of bone mineral in vivo.
An improved method, Science 142,
230, 1963.

- CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 1974.
- COPP, D.H., CAMERON, E.D., CHENEY, B.A., DAVIDSON, A.G.F. and HENZE, K.G.: Evidence for Calcitonin - a new hormone that lowers blood calcium. Endocrinology 70, 1962.
- COURVOISIER, B., BAUD, C.A., Les Ostéoporoses, table ronde. BINSWANGER, U., HAAS, H.G., Helv.Med.Acta, Suppl.50, 1971. REUTTER, F.W. et SCHENK, R.K.:
- DAMBACHER, M.: Diskussionsbemerkungen zur Osteoporose. Osteoporose-Symposium, Malente, 1967.
- DAMBACHER, M., STEIGER, U. und HAAS, H.G.: Osteoporose, neue Aspekte der Pathophysiologie und der Therapie. Med.Klin. 66, 1971.
- DAVIS, M.E., STRANDJORD, N.M. und LANZL, L.H.: Östrogene und der Alterungsprozeß. J.Amer.med.Ass. 196, 1966.
- EPPEL, E. und HEUCK, F.: Vereinfachte und verbesserte Bestimmung des Knochenmineralgehaltes aus dem Röntgenbild mit Hilfe digitaler Datenverarbeitung. Wiss.Kongreß und Ausstellung Medizin-Technik, Stuttgart, 1972.

- EVENS, R.G., PAK, C.Y.C.,
BARTTER, F.C. and
ASHBURN, W.:
Clinical use of an in vivo measurement of bone mineral content.
Progress in Methods of Bone Mineral Measurement, Conference Bethesda, 1968.
- FLEISCH, H.:
Role of nucleation and inhibition of calcification.
Clin.Orthop. 32, 1964.
- GÖRDES, W. und
WALCHER, K.:
Nachweismethoden des Knochenan- und -umbaus.
Orthop.Klinik der Universität München.
Arch.orthop.Unfallchir. 74, 237-246, 1972.
- GOLDSMITH, N.F.,
JOHNSTON, J.O., URY, H.,
VOSE, G. and COLBERT, C.:
Bone-mineral estimation in normal and osteoporotic women: a comparability trial of four methods and seven bone sites.
J.Bone Jt.Surg. 53A, 83-100, 1971.
- GRIFFITH, H.D., D'ORSI, C.J. and ZIMMERMANN, R.E.:
Use of 125-Jod-Photon scanning in the evaluation of bone density in a group of patients with spinal cord injury.
Invest.Radiol. 7(2), 107-111- 1972.
- GROSS, R.:
Medizinische Diagnostik-Grundlagen und Praxis.
Springer, Berlin-Heidelberg, New York, 1969.
- HAAS, H.G.:
Knochenstoffwechsel und parathyreoidale Erkrankungen.
Thieme, Stuttgart, 1966.

- HAAS, H.G., DAMBACHER, M.A., Fragen der Calcitonin-Forschung.
GUNCAGA, J., Klin.Wschr. 50, 1972.
LAUFFENBURGER, Th. und
LENTNER, Chr.:
- HANCOCK, F.E., REED, G.W., Soft tissue analysis by photon
ATKINSON, P.J. and beam scanning.
WEST, R.R.: Phys.Med.Biol. 16, 1971.
- HEUCK, F. und Die quantitative Bestimmung des
SCHMIDT, E.: Mineralgehaltes der Knochen aus dem
Röntgenbild.
Fortschr.Röntgenstr. 93, 523-554,
1960.
- HINESS, R. und Probleme der Dickenmessung.
BREITLING, G.: Symposium Densitometrie in der
Radiologie, Stuttgart, 1971.
- HUHNSTOCK, K., KUTSCHA, W., Diagnose und Therapie in der Praxis.
KRUPP und CHATTON: Springer-Verlag, Berlin, 1973.
- JOHNSON, L.C.: Morphologic analysis in pathology:
the kinetics of disease and general
biology of bone. In: Bone Biodynamics,
hrsg. von H.M. Frost, Little & Brown,
Boston, 1964.
- JOHNSTON, C.C., SMITH, D.M., In vivo measurement of bone mass in
YU, P.L. and DEISS, W.P.: the radius. Metabolism, 17, 1968.
- JUDY, P.F.: A dichromatic attenuation technique
for the in vivo determination of bone
mineral content. USAEC Report, COO-
1422-90, 1971.

- KNESE, K.H.: Die Statistik der oberen Extremität.
Acta anat. 118, 1956.
- KROKOWSKI, E.: Das Verteilungsmuster der Kalksalze
in der Wirbelsäule.
Internist, 9, 1968.
- KROKOWSKI, E.: Kritische Bemerkungen zur Osteo-
porose.
Klin.Wschr. 49, 1971.
- KROKOWSKI, E.: Die röntgenologische Substanzana-
lyse des Knochens. Prinzip und
praktische Durchführung.
Fortschr.Röntgenstr. 108, 1968.
- KROKOWSKI, E.: Quantitative analysis of calcium in
the spine using X-rays of different
energy qualities. Proc. of the
Symposium on Bone Mineral Determina-
tions, Stockholm/Studsvik 27-29 May,
1974.
- KROKOWSKI, E.: Die postmenopausische Osteoporose -
ein Zeitabschnitt im normalen Kno-
chenumbau. Med.Klin., 1974.
- LUNDBERG, B.J. and
NILSSON, B.: Osteopenia in the frozen shoulder.
Clin.Orthop.60, 187-191, 1968.
- LUTHER, R.: Results of correlation research on
mineral content of os calcis and
spine using several research methods.
Abstract of paper presented at Inter-

national Conference on Bone Mineral Measurement, Chicago, 1973.

- MAZESS, R.B.: Estimation of bone and skeletal weight by the direct photon absorption method. Symp.on skeletal mineralization, Amer.Ass. of Phys. Anthropol., Detroit, USA, 1968.
- MAZESS, R.B. and CAMERON, J.R.: Skeletal growth in school children: maturation and bone mass. Amer.J.phys.Anthropol. 35 (3), 399-408, 1971.
- MEEMA, H.E., HARRIS, C.K. and PORRETT, R.E.: A method for determination of bone-salt content of cortical bone. Radiology 82, 986-997, 1964.
- MIEHLKE, K.: Die Osteoporosen. VII. Rheuma-Seminar, Wiesbaden, 1974.
- MUNSON, P.L. and HIRSCH, P.F.: Thyreocalcitonin: newly recognized thyroid hormone concerned with metabolism of bone. Clin. Orthop. 49, 1966.
- NILSSON, B.E. and WESTLIN, N.E.: Osteoporosis before and after fracture of the forearm. Abstract of paper presented at International Conference on Bone Mineral Measurement, Chicago, 1973.

- NILSSON, B.E.: Post traumatic osteopenia. A quantitative study of the bone mineral mass in the femur following fracture of the tibia in man using Americium-241 as a photon source. Acta orthop. scand. Suppl. 91, 3-55, 1966.
- NILSSON, B.E. and WESTLIN, N.E.: Osteoporosis following injury to the semilunar cartilage. Calc. Tiss. Res. 4, 185-187, 1969.
- NILSSON, B.E. and WESTLIN, N.E.: Bone density in athletes. Clin. orthop. 77, 179-182, 1971.
- PAUWELS, F.: Über die Verteilung der Spongiosadichte im coxalen Femurende und ihre Bedeutung für die Lehre vom funktionellen Bau des Knochens. Morph. J. 95, 1954.
- PEARSON, C.M.: Polymyositis. In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Hrsg. von A.T. Milhorst, Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1967.
- POTTS, J.T.: Recent advances in thyreocalcitonin resaearch. Fed. Proc. 29, 1970.
- RASSOW, J. und STRÜTER, H.D.: Über ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Mineralgehaltes der Knochen mit radioaktiven Isotopen. II. Mitteilung: Zwei-Isotopen-Methode. Fortschr. Röntgenstr. 111, 1969.

- ROSEMEYER, B.: Der Einfluß der Immobilisation auf die mechanische Belastbarkeit und die Morphologie des coxalen Femurendes.
- RIGGS, B.L., JOWSEY, P.J., KELLY, J., LONES, J.D. and MAHER, F.T.: Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis. J.Clin.Invest. 48, 1969.
- ROSE, G.A.: A critique of modern methods of diagnosis and treatment of osteoporosis. Clin.Orthop.55, 1967.
- ROUX, W.: Der züchtende Kampf der Teile oder die "Teilauslese" im Organismus, zugleich eine Theorie der funktionellen Anpassung. Ges.Abh.I, 135-422, 1881.
- SACK, H.: Methodik und Ergebnisse einer Zwei-Isotopen-Methode zur Bestimmung des Mineralsalzgehaltes im Knochen. Ges.f.Biomed.Technik Stuttgart, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971.
- SCHAFFER, J.H.: Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbeltiere. Ber.Akad.Wiss., Wien, 1893.
- SCHARF, J.H.: Bau und Funktion des Knochens. Abh.Chir.85, 809-829, 1960.

- SCHENK, R.K. und
MERZ, E.: Histologisch-morphologische Untersuchungen über Altersatrophie und senile Osteoporose in der Spongiosa des Beckenkammes.
Dtsch.med.Wschr. 94, 1969.
- SCHUSTER, W.: Über Methoden und Ergebnisse quantitativer Mineralsalzbestimmungen am kindlichen Skelett.
Arch.Kinderheilkunde 180, 1970.
- SHAPIRO, J.R., MOORE, W.T.,
FERBER, E., EPPS, C.,
AURBACH, G. and WHEDON, G.D.: The measurement of bone mineral content by the photon absorption technique. Clin.Res.20, 1972.
- SHY, G.M.: The late onset myopathy. Wld.
Neurol. 31962, 1962.
- SIGMON, B.A.: Distribution of bone mineral in the femur. In Proc. of Bone Measurement Conference, Chicago, 1970.
- SIEGLBAUER, F.: Lehrbuch der normalen Anatomie des Menschen. 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg-Verlag, Berlin - Wien, 1935.
- SMITH, D.M., CLARK, J.L.
and CAMERON, J.R.: Remineralization of a fractured tibia. COO-1422-25, 1968.
- SMITH, D.M., JOHNSTON, C.C.,
KANG, K.W., WINTER, P. and
NANCE, W.E.: In vivo bone mass measurement in human twins. Clin.Res.19, 1971.

- SMITH, E.L.: Effects of physical activity on bone loss. USAEC Report COO-1422-92, 1971.
- SMITH, D.M. und JOHNSTON, C.C.: Messung der Knochendichte am Lebenden. The Journal of the Amer. Med.Ass., January, 1972.
- SOBOTTA-BECHER, H.: Atlas der Anatomie des Menschen. Urban & Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin, 1962.
- SORENSEN, J.A., SADRAZADEH-RAFFII, A. and CAMERON, J.R.: Bone mineral content as a function of bone diameter in cortical bone. USAEC Report COO-1422-27, 1970.
- SORENSEN, J.A. and MAZESS, R.B.: Effects of fat on bone mineral measurements. Proc.of Bone Measurement Conference, Chicago, 1970.
- STEGMANN, H.: Diskussionsbemerkungen zur Osteoporose. Osteoporose-Symposium, Badenweiler, 1964.
- STRANDJORD, N.M. and LANZL, L.H.: Iodine-125 bone densitometry. In: Progress in Development of Methods in Bone Densitometry Conference, Washington, 1965.
- TITTEL, K.: Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen. Deutsche Hochschule für Körperkultur, Leipzig. Ersch.im Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 1974.

- THOMPSON, R.D. and
ROBINSON, R.:
Detection of small changes in bone
lesion by photon absorption measure-
ments of mineral content.
J.Bone Jt.Surg. 53A, 800, 1971.
- ÜBERLA, K.:
Biomathematik für Mediziner.
Institut für medizinische Informa-
tionsverarbeitung, Statistik und
Biomathematik der Universität
München, 1974.
- UEHLINGER, E. und PULS, P.:
Funktionelle Anpassung des Knochens
auf physiologische und unphysiolo-
gische Beanspruchung. Die Fraktur-
nagelung und Verschraubung in mor-
phologischer Sicht. Langenbecks Ar-
chiv, Klin.Chir. 319, 1967.
- VAN DER VEEN, E.A. and
NETELENBOOS, J.C.:
Standardization problems in the
double Isotop Method using the
Studsvik Bone Scanner 7102.
Symposium on Bone Mineral Determi-
nations, Stockholm/Studsvik, 1974.
- WALDEYER, A. und
WALDEYER, U.:
Anatomie des Menschen. Walter-de-
Gruyter-Verlag, Berlin, 1969.
- WERNING, C. und
SIEGENTHALER, W.:
Krankheiten des Nebennierenmarks.
In: Innere Medizin in Klinik und
Praxis. Thieme-Verlag, Stuttgart,
1974.
- WOLFF, J.:
Über die innere Architektur der
Knochen und ihre Bedeutung für
die Frage vom Knochenwachstum.
Arch.path.Anat. 50, 1870.

Herrn Prof. Dr. W. Ch. HECKER danke ich für
die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz.
Dr. J. ENGERT, Oberarzt in der Dr. v. Hauner'schen
Kinderklinik der Universität München für
die Überlassung des Dissertationsthemas und die
vielfältigen und wertvollen Anregungen, die wesentlich
zum Entstehen der Arbeit beitrugen.

LEBENS LAUF

Am 30. September 1946 wurde ich in Ebersberg geboren. Nach 4 Klassen Volksschule in Ebersberg trat ich in das Gymnasium Grafing über. Nach der Mittleren Reife 1964 begann ich eine 2jährige Praktikantenzeit als Vorbereitung auf das Polytechnikum München. Nach 2 Semestern Studienzeit im Fach Maschinenbau wurde ich 1968 zur Bundeswehr eingezogen. Nach der Entlassung 1969 begann ich auf dem Zweiten Bildungsweg am München-Kolleg das Abitur nachzuholen. Nach bestandnem Abitur im Jahre 1971 begann ich im Wintersemester 1971/72 an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Medizinstudium, Physikum 1973, 1. Teil des Staatsexamens nach AO 1974, 2. Teil des Staatsexamens 1976, dritter und letzter Teil Oktober 1977.

